

EDITURA MEDICALĂ

ISBN 973-39-0240-3
ISBN 973-39-0241-1

Lei 2400,-

PLANTE MEDICINALE, FITOCHIMIE ȘI FITOTERAPIE VOL. I



Ioan Ciulei Emanoil Grigorescu
Ursula Stănescu

PLANTE MEDICINALE, FITOCHIMIE ȘI FITOTERAPIE

vol. 1



Prof. dr. docent I. CIULEI Prof. dr. docent E. GRIGORESCU

Conf. dr. URSULA STĂNESCU

PLANTE MEDICINALE, FITOCHIMIE ŞI FITOTERAPIE

TRATAT DE
FARMACOGNOZIE

vol. I



EDITURA MEDICALĂ
BUCUREŞTI, 1993

ISBN 973-39-0240-3
ISBN 973-39-0241-1

CUVÎNT INTRODUCTIV

Ca urmare a perfecționării metodelor de extragere, identificare și stabilire a structurii chimice a compușilor organici produși ai metabolismului celulei vegetale și animale s-a creat posibilitatea descoperirii de noi substanțe naturale de importanță biomedicală. Astăzi, multe dintre substanțele naturale izolate din plante și produse animale sînt utilizate în medicina modernă, avînd o largă și reprezentativă activitate farmacologică.

În prezent se fac cercetări complexe inițiate de OMS pentru studiul remediilor medicinei tradiționale din numeroase țări în vederea descoperirii de noi substanțe farmacologic active. În acest scop un loc important este rezervat cercetărilor de fitochimie, deoarece principiile active, pe lîngă faptul că oferă posibilitatea de a obține medicamente mai accesibile biochimismului uman decît cele de sinteză, unele din substanțele naturale pot fi folosite ca materie primă pentru semisinteza unor medicamente majore (hormoni, vitamine etc.) sau pot servi ca modele pentru sinteza de noi substanțe medicamentoase.

Prin elaborarea unui tratat de farmacognozie și fitochimie se urmărește acoperirea unui gol din literatura românească de specialitate oferind celor interesați pe lîngă cele mai recente date din literatura de specialitate consultată și experiența autorilor de peste patru decenii în studiul și valorificarea substantelor naturale.

Lucrarea cuprinde două părți: generală și specială.

Partea generală *se ocupă de obținerea produselor vegetale, conservarea și degradarea lor. În continuare este prezentată pe larg natura chimică și biosinteza principiilor active în plante. Se acordă un spațiu corespunzător metodologiei de cercetare a noi produse vegetale din plantele selecționate prin studii de chemotaxonomie sau folosite în medicina populară. Analiza și controlul calității materiei prime vegetale se face după normele stabilite prin studiile efectuate.*

Partea a doua a tratatului cuprinde prezentarea produselor vegetale și animale oficinale sau neoficinale folosite

ca materie primă pentru obținerea de produse și forme farmaceutice.

În prezentarea produselor vegetale s-a adoptat criteriul de clasificare după originea biosintetică a principiilor active. În cadrul acestei clasificări care corespunde cerințelor farmacognoziei moderne, principiile active sînt grupate după natura chimică, corelată pe cît a fost posibil cu acțiunea lor farmacodinamică.

Studiul fiecărui grup de produse vegetale începe cu generalități asupra principiilor active, care cuprind: definiția, răspîndirea acestora urmată de biosinteza, structura chimică, proprietățile fizico-chimice, proprietăți spectrale, reacțiile de identificare, dozarea, prepararea, acțiunea și utilizările în terapeutică.

Fiecare capitol de generalități este urmat de studiul produselor vegetale respective, prezentate sub formă de monografii cuprinzînd specia producătoare, poziția taxonomică, răspîndirea geografică, descrierea sumară a plantei, obținerea produsului vegetal, caracterele macro- și microscopice, compoziția chimică, identificarea și dozarea principiilor active, metode de extragere, acțiunea farmacologică și utilizările terapeutice ale produselor ca atare și preparatelor farmaceutice elaborate (în farmacie, în industrie sau sub formă de ceaiuri medicinale).

În afara menționării produselor și direcțiilor de cercetare științifică în acest domeniu, pe plan mondial, în studiul produselor vegetale și animale din această lucrare sînt cuprinse și datele referitoare la cercetarea și modul de valorificare a plantelor medicinale și aromatice din țara noastră, pentru cunoașterea realizărilor, stadiului actual al cercetărilor și perspectivelor.

Considerăm că această lucrare prin caracterul său complex reprezintă un material informativ atît pentru studenții farmaciști, pentru farmaciști și medici, cît și pentru specialiștii din laboratoarele de controlul medicamentului, din industria de extracție și din întreprinderile de prelucrarea plantelor medicinale, precum și a tuturor celor interesați de progresele înregistrate în domeniul medicamentelor naturale.

AUTORII

CUPRINS

INTRODUCERE

Farmacognozia este o știință farmaceutică aplicată, care are ca obiect studiul complex al produselor medicinale de origine vegetală și animală folosite în farmacie și industria farmaceutică pentru obținerea de preparate galenice sau de medicamente.

Denumirea de farmacognozie a fost folosită pentru prima dată de către Seydler (1815) în lucrarea sa „Analecta Pharmacognosticae" ca știință a cunoașterii și recunoașterii produselor medicinale de origine minerală, vegetală și animală. În decursul timpului farmacognozia, importantă ramură a farmacologiei, și-a restrîns și aprofundat domeniul de cunoștințe la produsele biologice folosite în terapeutică.

Dacă în trecut farmacognozia a avut un caracter pur descriptiv, astăzi, ca urmare a dezvoltării științelor farmaceutice și mai ales a descoperirilor din domeniul fitochimiei, ea a căpătat un caracter profund analitic și preparativ. Tot așa de importante sunt pentru studiul farmacognoziei caracterele biochimice ale plantelor, atît din punct de vedere chemotaxonomic, cât și pentru înțelegerea căilor de biosinteză și de degradare a principiilor active, în legătură cu cultura, recoltarea și prelucrarea plantelor medicinale.

Cunoașterea produselor de care se preocupă farmacognozia înseamnă stabilirea acelor caractere botanice, sau chimice, care să permită cel puțin, identificarea produsului considerat.

De obicei, pentru fiecare produs vegetal care circulă în rețeaua farmaceutică, sau este utilizat ca materie primă în industria de medicamente, se întocmesc norme de calitate cu ajutorul cărora se stabilesc identitatea, puritatea și calitatea produsului.

O sursă importantă pentru îmbogățirea arsenalului terapeutic cu noi produse medicamentoase, o constituie medicina populară. Aceasta folosește și remedii de cele mai multe ori învăluite în misticism, dar care pot furniza și date materiale, rezultate din experiența milenară a poporului.

Înlăturarea vălului mistic și eliminarea tuturor elementelor care nu au nici un fel de însemnătate practică, spre a dezvălui numai acele caractere care justifică acțiunea terapeutică a unui remediu popular, intră de asemenea în obiectul farmacognoziei.

Aceasta înseamnă întreprinderea unor studii care să fundamenteze în mod științific utilizarea unui astfel de remediu, ceea ce în ultimă instanță, îl transformă dintr-un remediu popular într-un medicament de care să se slujească medicina cultă.

Așa cum se va arăta în continuare, în conținutul farmacognoziei moderne, o pondere tot mai mare o ocupă fitochimia.

Principiile active, substanțele chimice elaborate de plantă, reprezintă caracterele esențiale ale produselor, pentru că ele sunt factorii care dau calitatea terapeutică a unui produs.

Uneori și alte substanțe chimice conținute în produsele vegetale, dacă sunt specifice, sunt folosite ca elemente de diagnostic. Cum calitatea produsului este condiționată de concentrația în principii active, acumularea acestora depinde în primul rând de biochimismul plantei.

De aceea, pentru farmacognozia modernă, studiile de biochimie vegetală privind gradul de biosinteză al principiilor active, în ontogenia speciei producătoare, au devenit un element indispensabil.

Pe baza cunoștințelor însușite există posibilitatea alegerii pe de o parte a momentului optim de recoltare a produselor vegetale, dar mai ales se poate interveni direct în viața plantei dirijîndu-i de așa manieră condițiile de dezvoltare și deci metabolismul, încît să sintetizeze un conținut mai mare de principii active.

Studii speciale sînt organizate în acest scop, utilizînd instalații complexe denumite „fitotron" sau „casă de vegetație", în care se pot varia în limite foarte largi condițiile de cultivare ale plantelor.

În sfîrșit, foarte importante sînt studiile referitoare la filogenia plantei producătoare, fapt pentru care au luat un mare avînt cercetările de chemotaxonomie. Date furnizate de aceste cercetări dau posibilitatea de a depista noi plante cu acțiune terapeutică, după caracterele chimice ale liniei filogenetice din care fac parte.

Dacă în trecut această știință avea un caracter descriptiv, astăzi pe baza dezvoltării botanicii, fizicii, chimiei, biochimiei, biologiei etc., și-a extins cunoștintele și metodele de investigație în scopul obținerii și identificării principiilor active din produsele vegetale, în vederea stabilirii calităților terapeutice ale acestora.

Deoarece produsele de care se ocupă farmacognozia constituie materia primă atît pentru transformarea lor în diverse forme farmaceutice cît și pentru extracția de substanțe pure, înseamnă că farmacognozia este aceea care furnizează material tehnicii farmaceutice și chimiei farmaceutice.

Unul din obiectivele majore urmărite după izolarea principiilor active din produsele vegetale, este de a obține substanțele naturale prin sinteză, sau semisinteză. Astăzi, în chimia farmaceutică, structurile substanțelor naturale ca și căile de biosinteză ale acestora reprezintă deseori modele pentru conceperea de noi sinteze de substanțe farmacologic active, cît și molecule suport pentru semisinteza unor compuși cu activitate farmacologică superioară.

Cum printre produsele vegetale sînt unele deosebit de active, sau chiar dotate cu un inalt grad de toxicitate, farmacognozia are nevoie și de noțiuni de toxicologie.

În sfîrșit, deoarece toate aceste produse vor deveni, în ultimă instanță, sub o formă sau alta medicamente, înseamnă că ele trebuie considerate și din punct de vedere al acțiunii lor farmacodinamice de care se ocupă farmacodinamia. În mod particular, medicația cu ajutorul preparatelor medicamentoase de origine vegetală se numește fitoterapie.

Termenul de fitoterapie a fost creat, se pare, în jurul anului 1865 de dr. Auguste Soins, practician botanist.

Uneori în publicații intîlnim termenul de fitofarmacie cu tendința de înlocuire a celui de fitoterapie. În realitate însă, cei doi termeni au de fapt înțelesuri total diferite. Dacă fitoterapia înseamnă terapia prin intermediul plantelor medicinale, fitofarmacia se ocupă de terapeutica plantelor bolnave, respectiv tehnici fitosanitare (Guillot B.R., 1975).

După unii autori, produsele fitoterapeutice sînt acelea, ale căror substanțe active încă nu sînt elucidate, în timp ce produsele fitofarmaceutice sînt cele al căror principiu activ (sau principii active) a fost izolat și definit.

După alții, toate formele farmaceutice conținând în compoziția lor de exemplu un extract vegetal, trebuie privite ca medicamente fitofarmaceutice, deoarece se știe că acțiunea farmacologică este dată de principiul activ sau principiile active din acest extract (fitocomplex). În categoria produselor fitoterapeutice, mulți autori includ și preparatele homeopatice, precum și cele antroposofice, deoarece acțiunea lor terapeutică este justificată de prezența unei substanțe active.

Din punct de vedere fitoterapeutic plantele medicinale sînt grupate în așa-numite „remedii mite" și „remedii forte". Diferențele esențiale dintre aceste două grupe sunt evidente, din compararea modului și intensității de acțiune, toxicității și domeniilor lor de indicație, așa cum sunt ele redate în tabelul 1.

TABELUL 1

Caracteristicile esențiale, în funcție de care remediile fitoterapeutice sînt considerate a fi „mite" sau „forte"

Caracteristici	FITOTERAPICE	
	Mite	Forte
1. *Acțiune*	— simptomatică	— cauzală
2. *Domenii de indicație*	— afecțiuni minore, pînă la medii, — cronice, — adjuvanți în terapia afecțiunilor majore, — fitoprofilaxie	— afecțiuni majore până la medii, — acute și cronice,
3. *Intensitatea acțiunii*	— lipsite de acțiune la o singură administrare, — acțiune blândă, — acțiunea se instalează în timp	— acțiune imediată, evidentă, — acțiune deseori brutală,
4. *Mod de administrare*	— sub formă de cură, — tratament de întreținere	— tratament de atac, dar și de întreținere
5. *Natura chimică a agenților farmacodinamic activi*	— fitocomplex	— substanță (sau substanțe) bine definită
6. *Toxicitate*	— iipsite practic de toxicitate	— cu un anumit grad de toxicitate pînă la toxice,
7. *Caracteristici de dozaj*	— limite de dozaj largi	— prescripții de dozaj strict
8. *Forme de administrare*	— mai incomode, adecvate administrării în cadru casnic	— comode, rapide, datorită gradului de prelucrare
9. *Observații*	— se pretează tratamentului ambulator	— se aplică în cadrul serviciilor medicale organizate sau ambulator, sub control medical permanent

Desigur tabelul încearcă să simplifice situația pe cît posibil, dar excepții apar frecvent, la ambele categorii de remedii.

Astfel, dacă majoritatea produselor vegetale din categoria „mite" tratează simptomatologia (carminative, emoliente), totuși există destule care combat cauza bolii (antisepticele, astringentele și în bună parte imunomodulatoarele). invers, morfina, ca exponent al categoriei „remedii forte", nu determină analgezie prin excluderea cauzei ci prin întreruperea fluxului informației dureroase, datorită fixării sale pe receptorii specifici de la nivelul trunchiului cerebral și eliberarea la nivel medular a neuromodulatorului serotonină, aceasta determinând central analgezia.

Date fiind posibilitățile și totodată limitele de utilizare oferite de plantele medicinale, putem deduce că prima categorie de produse se pretează folosirii de către populație, pe scară largă, în timp ce cele din a doua categorie nu pot fi utilizate decât pe bază de prescripție medicală.

Experiența milenară a practicii populare și în domeniul remediilor medicamentoase, a făcut ca nenumărate produse și substanțe utilizate de-a lungul timpurilor, să fie eliminate din terapeutică și date uitării.

Alte produse, însă, s-au dovedit a fi deosebit de active, și și-au păstrat aceeași prețuire fiind utilizate pînă în zilele noastre.

Odată cu evoluția științelor și cu conturarea chimiei, farmaciei și medicinei ca discipline științifice, de sine stătătoare, s-a precizat și conținutul farmacognoziei. Cu această ocazie, s-a stabilit că utilizarea în terapeutică a produselor de origine vegetală este urmarea firească a conținutului lor în principii active, ce le imprimă activitatea.

Astfel s-a pus problema stabilirii precise a substanței chimice care constituie principiul activ și care determină activitatea terapeutică majoră a produsului considerat. În felul acesta s-a ajuns în cele din urmă la extragerea principiilor active, din produsele vegetale și caracterizarea lor ca substanțe chimice cu constante bine determinate, după care s-a trecut la stabilirea structurii și sinteza lor.

În felul acesta s-a ajuns ca multe medicamente, care altădată erau extrase din plante, sau folosite sub forma produselor vegetale, astăzi să fie obținute numai pe cale de sinteză (camforul, vanilina, cloramfenicolul etc.).

Cu această ocazie s-a observat însă că, în unele cazuri, produsul de extracție sau de sinteză nu are aceeași activitate terapeutică pe care o prezintă o cantitate de produs vegetal corespunzătoare unui conținut echivalent în principii active. De aceea este necesar să ținem seama întotdeauna de eventualele sinergisme și antagonisme în care principiile active se găsesc în complexitatea conținutului celular.

În altă ordine de idei, în legătură cu originea medicamentelor, întrebuințate pentru apărarea sănătății, din datele existente rezultă că în țările dezvoltate medicamentele de sinteză sunt folosite în proporție de 60—80%, în timp ce în multe din țările slab dezvoltate sunt utilizate 80—90% remedii ale medicinii tradiționale. Avînd în vedere tendințele actuale se apreciază că în viitor raportul dintre medicamentul de sinteză și medicamentul natural va fi în favoarea celui natural. Din investigațiile statistice făcute de institute de profil peste 50% din oamenii consultați preferă în caz de îmbolnăviri „medicamentul vegetal".

Creșterea interesului pentru medicamentul natural se explică și prin faptul că medicamentele de sinteză prezintă mai multe efecte adverse ca cele naturale.

Deși unele medicamente naturale prezintă efecte secundare, majoritatea sînt lipsite de aceste efecte.

Se știe că medicamentele naturale sînt mai accesibile biochimismului uman, deoarece ele se adresează, în general, întregului organism, stimulînd factorii implicați în restabilirea echilibrului fiziologic — autoapărarea.

În ultimele 4—5 decenii, datorită progresului biochimiei și a dezvoltării mijloacelor de investigație în medicină, ca și în celelalte științe, a luat un mare avînt în terapeutică, utilizarea vitaminelor și hormonilor.

Cum hormonii sînt substanțe care se extrag din materie primă de origine animală, în care se găsesc în cantități foarte mici și cum materia primă este pretențioasă și se prelucrează în condiții dificile, s-a pus problema obținerii lor, în cantități suficiente, pe altă cale decît cea de extracție. Deoarece cea mai mare parte a hormonilor au o structură foarte complexă și nu pot fi obținuți nici pe cale de sinteză, s-au găsit în cele din urmă substanțe naturale, de origine vegetală, care pot servi ca materie primă pentru semisinteza unor hormoni, antibiotice, vitamine etc., substanțe de importanță majoră pentru terapeutică.

Pentru studiul complex al produselor vegetale, tratatul cuprinde, în partea generală, o metodologie de cercetare farmacognostică și fitochimică, care folosește o suită de metode de analiză simple și rapide. În cercetarea fitochimică a unui produs vegetal nou, se acordă o atenție deosebită poziției taxonomice a speciei de la care provine, deoarece plantele din aceeași familie sau același gen, adeseori, se caracterizează printr-un biochimism asemănător.

Pentru asigurarea unei materii prime vegetale care să corespundă cerințelor de calitate necesare folosirii în scop terapeutic, se apelează la metodele cantitative ale metodologiei prin care se stabilește puritatea și calitatea acesteia.

Această metodologie de cercetare oferă cunoștințele necesare pentru valorificarea de noi resurse vegetale indigene în vederea obținerii de medicamente naturale de origine vegetală.

I. FARMACOGNOZIE GENERALĂ

1. OBȚINEREA PRODUSELOR VEGETALE DIN PLANTE MEDICINALE ȘI AROMATICE

Înainte de a discuta problematica ridicată de obținerea produselor vegetale, este, poate, indicat, să precizăm o serie de termeni, cu care ne vom întîlni frecvent pe parcurs.

Pentru ca o plantă medicinală să devină *produs vegetal* sau materie primă vegetală, este necesar să treacă printr-o serie întreagă de faze de prelucrare și care, (în afară de cultivare pentru plantele de cultură) prevăd: recoltarea, sortarea, uscarea, condiționarea, ambalarea și depozitarea.

Produsul vegetal brut, denumit și drog reprezintă organul sau partea de plantă recoltată și uscată — mai rar în stare proaspătă — și care se utilizează în scopul preparării unui medicament fie la nivelul recepturii, fie industrial.

Termenul drog se presupune că ar proveni de la cuvîntul olandez „droag", care înseamnă a usca. Droguri, în accepțiunea veche a denumirii, erau toate produsele naturale, brute sau prelucrate, de proveniență mai ales vegetală, dar și animală și minerală. Se încadrau aici și uleiul de pește, moscul, uleiurile volatile, dar chiar și elemente cum ar fi mercurul sau substanțe ca derivații de arsenic.

Astăzi se înțeleg sub această denumire aproape exclusiv produsele vegetale, cele minerale aparținînd altor categorii.

Ce se înțelege astăzi sub termenul de plantă medicinală sau aromatică?

Sub denumirea de *plantă medicinală* înțelegem o specie vegetală, al cărei organ subteran sau parte aeriană (în multe cazuri, numai o anumită parte a acesteia) se utilizează, datorită conținutului său în anumite principii active, în tratamentul unor afecțiuni umane sau animale.

Plantele aromatice conțin, pe lîngă alte substanțe, un ulei volatil (care deseori este componenta bioactivă), cu miros aromat; înainte vreme erau definite ca plante aromatice condimentele, dar în realitate, gama plantelor aromatice este mult mai largă, astfel încît trebuie să considerăm ca făcînd parte din această categorie toate plantele ce conțin ulei volatil și care se folosesc fie în alimentație, fie în terapeutică, dar și în cosmetică și parfumerie.

Atît plantele medicinale cît și plantele aromatice fac parte din așa-numita categorie a *plantelor utilitare* înțelegînd prin aceasta plantele pe care omul le folosește într-un scop anume. Dar plantele utilitare folosite

de om pot proveni din flora spontană sau pot fi plante de cultură; *spontane* sînt plantele care au capacitatea de a se dezvolta în mod natural, fără a fi necesară intervenţia omului, de a supravieţui şi a se multiplica în biotipul dat în timp ce *plantele de cultură* se dezvoltă şi se înmulţesc sub controlul şi cu ajutorul omului. Caracteristic acestor plante de cultură le este faptul, că deseori îşi pierd, prin cultivare, o serie de caracteristici moştenite, cîştigînd, în schimb altele, importante şi slujind scopului urmărit de cultivator.

Din punct de vedere taxonomic orice plantă, fie ea spontană sau de cultură, aparţine unei *specii* care face parte dintr-un *gen,* care la rîndul său ţine de o anumită *familie.*

În cadrul aceleiaşi *specii* pot exista mai multe *subspecii,* diferenţierea putîndu-se face pe baza fie a unor criterii morfologice, fie citologice, chimice sau chiar genetice.

Pe de altă parte, specia poate fi formată din mai multe *varietăţi şi subvarietăţi,* între care se diferenţiază aşa-numita *convarietate* şi care reprezintă varietatea principală.

La rîndul său, o varietate poate avea mai multe *forme,* subîmpărţirea făcîndu-se, în acest caz, în special pe criterii fiziologice.

Linia reprezintă totalitatea descendenţilor unei plante, cînd vorbim de o *linie pură* şi respectiv, totalitatea descendenţilor obţinuţi din prima generaţie filială (F_1) pentru hibrizi, cînd vorbim de o *populaţie.* Dacă linia este specifică numai plantelor de cultură, *clona,* realizată tot din cultură, ia naştere prin înmulţirea vegetativă, plecînd de la o anume plantă.

Soiul, altfel numit şi *cultivar,* este specific, aşa după cum reiese şi din denumire, numai plantelor de cultură, reprezentînd, de fapt, o varietate de cultură. Soiul poate fi totodată clonă sau linie şi deseori corespunde unei anumite forme fiziologice.

Biotipul reprezintă individul în cadrul unei grupe taxonomice în timp ce termenul de *rasă,* are un înţeles încă insuficient precizat, dar care, în mod frecvent, este legat de provenienţa geografică a unei plante.

Frecvent ne vom întîlni în fitochimie cu *rasele chimice* (chemodem) care scot în evidenţă chimismul diferit al indivizilor aparţinînd uneia aceleeaşi specii.

Există însă şi rase topologice, ecologice şi citologice (topo-, eco-, citodem) (Tétenyi—1975, Hegnauer—1975, Hänsel—1980).

Pentru cultura plantelor medicinale şi aromatice mai ales, rasele chimice sînt de o importanţă deosebită (vezi capitolul chemotaxonomie).

Prin selecţionarea, după obiectivele urmărite de cultivator, a unor variante chimice dintr-o multitudine de populaţii, se pot obţine aşa-numitele *chemovarietăţi* (chemovar), care de asemeni se întîlnesc numai la plantele de cultură.

1.1. Plante medicinale şi aromatice din flora spontană a ţării noastre

Avînd în vedere aşezarea geografică a României, plasarea sa între paralelele 44—48, precum şi relieful variat, ţara noastră beneficiază de condiţii pedoclimatice deosebit de favorabile dezvoltării unei bogate flore

spontane. Dintre cele peste 3400 specii de plante ce cresc în patria noastră, peste 700 sînt socotite plante medicinale sau aromatice.

În scopul identificării şi evaluării resurselor naturale de materii prime din flora spontană, în urmă cu aproximativ 30 ani, ICSMCF a iniţiat un vast program de cartare al plantelor medicinale existente în ţară, studiu la care şi-au adus contribuţia botanişti şi farmacognoşti cadre didactice ale facultăţilor de farmacie precum şi ai facultăţii bucureştene de biologie.

În urma acestor cercetări, s-a ajuns la concluzia că ţara noastră dispune de un remarcabil fond natural de materie primă vegetală stabilindu-se totodată acele specii, care datorită unei exploatări iraţionale şi-au restrîns aria de răspîndire. Pentru acestea, cît şi pentru speciile rare din flora noastră s-au introdus o serie de reglementări care limitează şi legiferează recoltarea.

Pentru a ilustra posibilităţile pe care flora ţării noastre le oferă ca sursă de materie primă pentru industria de medicamente, vom exemplifica cu cîteva date, specificînd că acestea au fost extrase din studiul de cartare menţionat anterior.

În afara identificării şi evaluării cantitative a diverselor specii medicinale, studiul de cartare a urmărit şi depistarea bazinelor cu materialul vegetal cel mai valoros în ceea ce priveşte conţinutul în principii active.

Se ştie, că plantele din flora spontană pot prezenta variaţii importante în conţinutul lor în principii active, ceea ce conduce, în final, la obţinerea unor materii prime neomogene.

Astfel, conţinutul în atropină al produsului *Belladonnae folium* poate varia între 0,3—0,9%, cel de glicozide cardiotonice în *Digitalis folium* între 5,5—21 unităţi cardiotonice, în timp ce uleiul volatil de mentă obţinut prin antrenare cu vapori de apă, poate conţine între 2—11% esteri de mentol.

Cercetările de cartare au contribuit şi în acest caz la depistarea zonelor din ţară în care o anumită specie sintetizează concentraţii crescute de substanţe active. De exemplu, rădăcinile de *Atropa belladonna* provenite din munţii Semenicului conţin pînă la 0,80% alcaloizi, iar florile de *Achillea millefolium* din Floreşti-Buzău, furnizează 0,72—0,80% ulei volatil bogat în azulene. Tot în favoarea utilizării plantelor din flora spontană pledează faptul că acestea în măsura în care nu au fost recoltate de pe marginea unor culturi de plante utilitare, sînt lipsite de pesticide sau metaboliţi ai acestora.

Toate aceste date, demonstrează calitatea plantelor medicinale din unele regiuni ale ţării noastre, posibilitatea utilizării lor ca materie primă pentru obţinerea unor medicamente.

Totodată, este frecventă situaţia cînd plante aparţinînd aceleiaşi specii nu ajung, în acelaşi timp, la maturare astfel încît, există riscul recoltării unui material care din punct de vedere biologic să nu fi ajuns în stadiul de vegetaţie care ne interesează văzut prin prisma conţinutului maxim în principii active şi deci al acţiunii farmacodinamice.

De asemeni, se ştie astăzi că pentru multe specii, de o importanţă deosebită în ceea ce priveşte conţinutul în principii active, sînt clima, solul, alţi factori multiplii de mediu, precum şi fixaţiile genetice. În plus,

unele plante au devenit extrem de rare în flora spontană, fie datorită unei recoltări iraționale, fie prin schimbarea microclimatului din zonele în care creșteau. Astfel de specii nu se recoltează din flora spontană, fiind, multe dintre ele, ocrotite de lege.

Desigur, s-ar putea ridica întrebarea oportunității recoltării materialului vegetal din flora spontană, avînd în vedere dezavantajele pe care le prezintă aceasta și care s-ar putea rezuma astfel:

— nu întotdeauna plantele cresc în bazine bine delimitate cu o densitate mare pe unitatea de suprafață, ceea ce face ca randamentul la o recoltare să fie mic;

— deseori, terenurile unde cresc astfel de plante sînt greu accesibile, iar recoltarea, în aproape toate cazurile, este manuală;

— căile de acces, distanțele pînă la bazele de uscare, transportul, reprezintă alți factori care se oglindesc în prețul de cost al produsului.

Pe de altă parte cantitățile de produs vegetal pe care flora spontană le poate asigura sînt uneori mici, insuficiente și nesigure, recolta depinzînd de condițiile de climă.

Acestea sînt aspecte care pledează pentru obținerea plantelor medicinale ca materie primă, din cultură, dar există o serie de rațiuni ce impun valorificarea și a resurselor naturale. Dintre acestea, mai importante ar fi:

— numărul speciilor vegetale cerute ca plante medicinale, cca 130, depășește atît numărul celor cultivate (peste 60) cît și însăși posibilitățile de cultură;

— există pentru multe dintre ele, bazine naturale cu rezerve însemnate, cu specii ce nu pot fi asigurate din cultură, datorită unor particularități fiziologice. Măceșul, cu cît crește mai la altitudine, cu atît conținutul în acid ascorbic este mai ridicat; păducelul, la rîndul său, se găsește din abundență, iar nefolosirea sa din flora spontană ar însemna o pierdere importantă;

— pentru multe specii, cultura n-ar fi rentabilă; este cazul spre exemplu, la : *Usnea barbata*, *Evernia pranastri*, *Viscum album*, *Dryopteris filix mas*;

— se impune, pentru unele dintre ele, valorificarea complexă a lor, utilizarea tuturor avantajelor pe care le oferă. Astfel, pentru fixarea unor soluri care altfel se erodează, se apelează la plantarea unor specii medicinale cum ar fi *Hippophaë rhamnoides* sau *Crataegus monogyna*. Pe de altă parte, nefolosirea unor materiale, cum ar fi cetina, ar însemna, din punct de vedere economic o pierdere;

— în plus, există posibilitatea apariției unor cerințe de moment referitor la anume specie, care încă n-a fost introdusă în cultură, în care caz, acoperirea necesarului trebuie să-l preia recoltarea din flora spontană. O astfel de situație a existat la noi, cînd în urma studiilor efectuate, s-a pus problema obținerii vincaminei din *Vincae minoris herba*, materialul vegetal fiind solicitat în cantități uriașe la export. Întreaga cantitate a fost acoperită, ani de zile, din recoltările din bazinele spontane;

— există și specii, care recoltate din flora spontană, se dovedesc extrem de prețioase pentru terapeutică, dar care, odată aduse în cultură își pierd din conținutul în principii active. Este cazul, spre exemplu, al

unui produs foarte apreciat în tratamentul bolilor reumatismale, tuberculii marginali recoltați de la specia *Harpagophytum procumbens*. Dar în cultură, produsul sintetizează cantități infime de harpagozidă, principiul antireumatic.

1.2. Plante medicinale și aromatice de cultură

Datorită faptului, că industria farmaceutică are nevoie de cantități mari de materie primă vegetală, astăzi, se pune tot mai mult problema introducerii în cultură a unor specii vegetale valoroase, pentru care, flora spontană nu poate pune la dispoziție cantități necesare de materie primă. Pe de altă parte, pretențiile de calitate și reproductibilitate a rezultatelor care guvernează terapeutica, impun utilizarea unui material controlat nu doar în ceea ce privește apartenența la specia solicitată, ci și a unui control genetic, cum deja l-am amintit în legătură cu *Achillea millefolium*.

Dacă pe tărîmul chimiei de sinteză s-au obținut succese remarcabile, există, totuși, multe principii active naturale care încă nu pot fi sintetizate (digitalicele, valepotriații, vincristina sau vinblastina pentru a aminti doar cîțiva) sau, în orice caz, nu în cantități suficiente.

Dar uneori, chiar dacă o substanță naturală la origine, se poate sintetiza (sau biosintetiza) în cantități industriale, este posibil, ca acțiunea farmacodinamică să nu fie de aceeași intensitate, cum este în cazul efedrinei spre exemplu.

Și mai complicată și de nerezolvat pe calea sintezei chimice este situația în care, de acțiunea farmacodinamică este responsabil fitocomplexul.

Dacă astăzi se obține prin sinteză α-bisabololul și azulena, ambele dotate, de altfel, cu o activitate farmacodinamică mai modestă decît componentele naturale, combinarea cea mai sofisticată a celor 2 compuși, oricît de apropiată ar fi ea de realitate, nu ar putea înlocui acțiunea nici măcar a uleiului volatil de mușețel, ca să nu mai vorbim de cea a unei infuzii. În același sens, o tinctură de *Crataegus* nu va putea fi niciodată realizată prin amestecarea, în anumite proporții, a hiperozidei, rutozidei, vitexinei și vitexin-2″-O-ramnozidei deoarece, acțiunea cardiotonică se datorește de fapt, flavancondensatului.

Dar cultura plantelor medicinale oferă și alte avantaje:

— recoltarea se poate face mai ușor, deseori putîndu-se aplica mecanizarea;

— prin cultură se asigură o densitate mare a plantelor pe unitatea de suprafață;

— se evită confundarea cu alte specii ca și impurificarea materialului vegetal;

— se simplifică procesul de prelucrare a materialului recoltat, uscarea, sortarea, condiționarea putîndu-se face în cadrul aceleiași unități și evitîndu-se astfel posibilitatea de degradare datorită problemelor de transport către atelierele de prelucrare;

— se pot astfel valorifica terenuri improprii altor utilizări;

— se pot obține droguri vegetale care din flora spontană nu pot fi recoltate, deoarece speciile producătoare sînt ocrotite de lege.

În cultura plantelor medicinale, cultivatorul urmărește, de regulă, un anume scop în afara producției propriu-zise, și caută să amplifice anumite proprietăți ale speciei care i se par a fi avantajoase.

Principalele obiective urmărite în cultura plantelor medicinale se pot rezuma astfel:

— creșterea randamentului biomasei, în directă corelație cu creșterea conținutului în principii active;

— obținerea unor soiuri în care să predomine selectiv un anumit principiu activ (cum ar fi varietatea de cultură la *Valeriana officinalis* și *Centranthus ruber* care sintetizează 70—90% valtrat din totalul valepotriaților, *Valeriana wallichii*, la care s-au obținut variante cu pînă la 2% didrovaltrat, sau cele de *Valeriana tiliaefolia* și *Valeriana alliariaefolia* în care predomină valtrathidrinele (Hölzl—1975),

— siguranța obținerii unui randament constant;

— dezvoltarea unor soiuri de cultură puțin pretențioase față de sol;

— aclimatizarea unor specii exotice;

— asigurarea rezistenței speciei față de îngheț și secetă;

— posibilitatea folosirii îngrășămintelor chimice;

— producerea unor soiuri rezistente la boli și/sau dăunători;

— reducerea sau eliminarea completă a unor substanțe toxice pentru om, altele decît principiile active;

— creșterea organului sau părții de plantă care interesează pe producător;

— maturarea precoce și uniformă;

— posibilitatea recoltării mecanizate.

Posibilitățile care stau la îndemîna cultivatorului pentru a realiza aceste deziderate, sînt:

— *selecționarea*, prin care cultivatorul selecționează varianta cea mai convenabilă; prin acest procedeu, practic, nu se produce nimic nou;

— *încrucișarea*, prin care producătorul încearcă să treacă asupra descendenților o serie de calități ale părinților. Astfel, prin încrucișarea realizată între 2 specii de *Papaver*, *P. bracteatum* care produce mari cantități de tebaină și *P. somniferum* care are capacitatea de a demetila tebaina formată în rădăcină, la codeină mai întîi și apoi la morfină, s-a obținut un bastard care produce, pe lîngă puțină tebaină, multă morfină. De fapt, bastardul moștenește de la *P. bracteatum* capacitatea de a sintetiza cantități sporite de tebaină, iar de la *P. somniferum* gena care dirijează apariția enzimei de demetilare a tebainei la morfină;

— *poliploidizarea* reprezintă o altă metodă, deseori utilizată, pentru a obține soiuri de plante bogate în principii active. Prin acțiunea unor substanțe chimice, mutagene, se ajunge la obținerea de plante cu un anumit număr de cromozomi, crescut față de tipul de bază. La noi în țară au fost efectuate astfel de lucrări pe specii de *Datura* (D. Gr. Constantinescu și colab.), rezultatul fiind mărirea volumului florilor și semințelor, concomitent cu creșterea conținutului în alcaloizi. Unul din dezavantajele majore ale selecției artificiale o reprezintă însă scăderea rezistenței plantei de cultură la variațiile de climă, la boli și atacul paraziților.

Pentru cultura plantelor medicinale, de o importanță deosebită sînt: factorii climaterici, solul și tehnica de semănat.

1.2.1. Implicațiile tratamentului plantelor de cultură cu pesticide, pentru organismul uman

Oricît de lipsit de toxicitate pentru organismul uman ar părea o substanță utilizată ca pesticid, nu putem admite ca aceasta să fie administrată, uneori timp îndelungat, odată cu unele medicamente vegetale, unui organism deja slăbit de boală sau femeilor gravide. Din datele existente în literatura de specialitate rezultă că multe dintre pesticide sînt toxice pentru om, fapt demonstrat și la noi în țară de Doina Coloși-Esca (1971), unele dintre ele avînd proprietatea ca la administrare repetată, să se acumuleze în organismul uman, mai ales în țesutul adipos. Acest fapt explică de ce la prelucrarea plantelor în forme medicamentoase, care se face în general cu solvenți organici, aceste pesticide se extrag și chiar se concentrează.

În alte cazuri, pesticidele se dizolvă în fracțiunile uleiului volatil din plante, fiind antrenate odată cu acesta la distilarea cu vapori de apă.

Astfel, încă din 1963, Starr și colab. au identificat remanența Aldrin-ului, Dieldrin-ului și DDT-ului în frunze de mentă la 5—6 săptămîni după aplicarea ultimului tratament. La antrenarea cu vapori de apă, DDT-ul nu se regăsește în distilat în timp ce celelalte 2 pesticide se concentrează în uleiul volatil, atingînd valori de 5—20 de ori mai mari ca în frunzele tratate.

În *Oleum Foeniculi* obținut prin antrenarea cu vapori de apă din fructe de fenicul provenite de la plante tratate, Toth (1967) evidențiază prezența unor doze mari de Aldrin și Dieldrin.

Henneberg și Wasilkowska (1969) evidențiază în frunzele de mătrăgună și de mentă DDT, lindan, metoxiclor, Aldrin și Dieldrin iar Domeracki (1973) găsește în florile de mușețel DDT, lindan și metoxiclor; Domeracki și colab. (1973) semnalează remanența de lungă durată a Patoran-ului 50 WP pe plantele de *Hypericum perforatum* tratate.

Dar pesticidele nu se regăsesc doar în extracte vegetale obținute cu solvenți lipofili sau în uleiurile volatile; autori polonezi, examinînd un număr de 12 granulate și 7 extracte uscate obținute din plante medicinale, au determinat, prin cromatografie în fază gazoasă, poluarea cu pesticide organofosforate a 10 granulate și 4 extracte. Cantitățile de pesticid determinate sînt în general mici (sub 0,1 ppm), dar la 4 probe această valoare este mult depășită (2 granulate 0,3—0,6 ppm, *Extr. Belladonnae siccum* 0,5 ppm și *Extr. Ipecacuanhae siccum* 1,3 ppm). Pesticidele poluante au fost: Formation, Paration, Meparation, Malation, Fenitrotion, Cimetoat și Clorfenvinfos.

Autori germani (1986) au studiat remanența unor izomeri, respectiv a metaboliților DDT-ului în *Chamomillae flos* și *Valerianae radix*. Valorile înregistrate (mg/100 g produs vegetal), sînt redate în tabelul 2.

În general, pesticidele se determină pentru plantele de cultură, socotindu-se că cele din flora spontană nu au cum să fie poluate cu astfel de substanțe. Pentru a controla realitatea acestei supoziții, Benecke și colab. (1987) au luat în studiu o serie de droguri provenite de pe marginea șoselelor și a cîmpurilor destinate altor culturi, deoarece, mulți recoltatori particulari de plante medicinale apelează la această sursă. Ori,

TABELUL 2

Poluarea unor produse vegetale cu derivați de DDT

Compus	Fls. Chamomillae			Rad. Valerianae		
	A	B	C	A	B	C
α-HCH	0,052	—	—	0,015	—	—
γ-HCH	0,259	—	—	0,085	—	—
HCH-total	0,311	—	—	0,100	—	—
p, p'-DDE	0,145		0,145	0,838		0,838
o, p'-DDT	0,700	0,046	0,654	0,071	0,009	0,062
p, p'-TDE	0,224	0,026	0,198	0,057	0,044	0,013
p, p'-DDT	8,210	0,043	8,167	0,144	0,006	0,138
DDT-total			9,164			1,051

A — valori necorectate; B — interferența bifenil-policlorurați; C — valori corectate (=A — B) (După Benecke și colab., 1986)

culturile agricole, deseori folosesc pesticide neadmise în cultura plantelor medicinale.

Rezultatele cercetării citate sînt însumate în tabelul 3.

TABELUL 3

Poluarea unor produse vegetale cu pesticide folosite în culturile agricole

	HCH-total	DDT-total	Nitrofen	Dimethoat Dichlorfos CH_3— paration
		mg/kg produs vegetal		
Chamomillae flos	0,07—0,30	0,05—0,37	0,02—0,004	0,01—0,03
Urticae folium	0,03—0,12	0,05—0,14	0,004—0,04	0,002
Violae tricoloris herba	0,04—0,33	0,06—0,79	0,004	0,19—0,47
Taraxaci herba	0,03—0,09	0,05—0,11	0,004	0,002
Plantaginis folium	0,12—0,50	0,10—0,36	0,004	0,002

(după Benecke și colab., 1987)

Ori, conform DAB în vigoare
pentru aceste pesticide limitele maxime admise sînt:

HCH total: 0,5 mg/kg produs
DDT total: 0,5 mg/kg produs
Dimetoat, Diclorfos, Metilparation } 0,2 mg/kg produs (DAB 1987)
Nitrofen: 2 mg/kg produs (DAB 1991).

Dacă însă se însumează valorile înscrise în tabel, constatăm pentru unele din produsele vegetale (droguri), că conținutul în pesticide restant depășește cu mult limita admisă.

1.3. Culturile de țesuturi și celule vegetale

Cultura *in vitro*, de țesut sau celule vegetale, reprezintă o tehnică relativ recentă, de cultivare în mediu sintetic, a unor fragmente de organe, țesuturi sau celule izolate din structurile anatomice normale, desprinse deci, din mediul lor natural. De fapt, aceste culturi *in vitro* se diferențiază prin structura uni- sau pluricelulară a fragmentului, care determină tipul de cultură.

Dacă inițial se făcea o diferențiere între cultura de organ sau țesut și cea de celule, astăzi se tinde tot mai mult să se înlocuiască primii doi termeni, prin cel de al treilea. Prin culturi de organ sau țesut se desemnau culturile *in vitro* obținute prin proliferarea unor explante provenite în cea mai mare parte din rădăcini ale unor dicotiledonate, dar, așa cum s-a dovedit, celulele neoformate nu prezintă decît în cazuri rare de diferențieri structurale și funcționale, așa cum sînt ele întîlnite în organul mamă (parenchim, țesut conducător, de susținere); din acest motiv, majoritatea specialiștilor tind să folosească pentru această tehnică termenul de cultură celulară, deoarece practic, ceea ce se obține reprezintă, cu o singură excepție, celule crescute pe un mediu sintetic, în afara organismului plantei. În ceea ce privește capacitatea biosintetică, culturile de celule vegetale se deosebesc de regulă de planta mamă, în sensul îngustării și mai rar a lărgirii spectrului de metaboliți rezultați în urma proceselor metabolice.

Metoda de cultivare a unor celule vegetale *in vitro* își are rădăcinile în microbiologie și a fost pusă la punct în anii 20 ai secolului nostru, dezvoltîndu-se în paralel cu tehnicile de cultivare a celulelor animale. Dacă între cele trei metode există numeroase asemănări de tehnică, cultivarea unor celule vegetale *in vitro* prezintă și numeroase diferențe, mai ales în aceea ce privește necesitățile de nutriție, viteza de creștere (proliferarea) și formarea de metaboliți.

Principalele cerințe pe care celulele vegetale cultivate *in vitro* le pun mediului nutritiv sintetic sînt: un anume conținut în săruri minerale (macro- și microelemente), prezența unei surse de carbon organic (zaharoză sau glucoză), a unor reglatori de creștere (auxine, citokinine în microdoze) cu rolul de stimulare a diviziunii celulare, aminoacizi și vitamine, uneori extracte sau produse cu compoziție chimică încă insuficient determinată (extracte de levuri, malț, albumină, lapte de cocos, hidrolizat de cazeină), toate cu rol mai ales în inițierea proliferării; se adaugă acestora geloza, cînd cultura se face în mediu solidificat. În lipsa agarului cultivarea celulelor conduce la obținerea unei suspensii.

Condiții esențiale pentru inițierea proliferării și întreținerea culturii sînt asigurarea unei temperaturi constante, de 22—28°C, a unei iluminări convenabile (0—5000 lux), eventual alternînd, ca în ciclul zi-noapte și a unei repicări, care se realizează la intervale de 2—6 săptămîni, cînd din

calusul sau suspensia formată se separă un fragment sau un număr de celule care se transferă pe mediu nutritiv proaspăt.

În mod normal, mai ales în culturile de celule destinate unor cercetări privind biosinteza unor metaboliţi secundari, se pleacă de la explante obţinute dintr-un organ oarecare, în condiţii aseptice, care se cultivă pe medii solidificate cu agar; după 3—4 săptămîni, odată cu proliferarea, se constată că celulele neoformate îşi pierd structura caracteristică, specifică, generînd ceea ce se numeşte un calus. Celulele calusului primar rezultat sînt folosite în continuare pentru realizarea culturii de celule propriu-zisă. Dacă fragmentul de calus prelevat (la 6—8 săptămîni de la iniţierea experimentului) va fi transferat la suprafaţa unui mediu gelozat, în decursul a 6—8 săptămîni va genera un nou calus, compact, din care, pentru întreţinere, se vor face noi repicări. În cazul în care fragmentul de calus se aduce într-un mediu nutritiv lichid, rezultatul va fi obţinerea unei culturi de celule în suspensie. Deoarece, pentru asigurarea unei bune oxigenări a celulelor cultivate, tancul în care se realizează cultura trebuie fie să se afle într-o stare de rotire continuă, fie să fie prevăzut cu un sistem de barbotare a unui curent de oxigen în mediu, celulele calusului se dispersează, se multiplică, dar nu se pot aglomera, nu pot forma o masă compactă.

Aceasta este ceea ce se înţelege îndeobşte sub termenul de cultură de celule şi care nu trebuie confundată cu cultura de celule unice (o unică celulă într-o anume cantitate de mediu), care urmăreşte obţinerea de clone, suşe, linii celulare.

Dacă calusul reprezintă un sistem multicelular lipsit de organizare, există totuşi posibilitatea reorganizării sale, pe parcursul cultivării, în structuri histoanatomice distincte, cu formarea unor ţesuturi şi organe, chiar cu refacerea plantei în totalitate. Această organogeneză depinde în principal de 2 factori: genotip şi vîrsta ţesutului din care s-a realizat explantul iniţial. Unele substanţe din categoria reglatorilor de creştere, adăugate în mediul de cultură, pot stimula organogeneza, dar nu o pot induce la fragmentele lipsite de capacitatea aceasta de regenerare. Astfel, adăugarea de citokinină în mediul de cultură, stimulează la *Nicotiana* rizogeneza, în timp ce apariţia mugurilor foliari este stimulată de auxină.

Tehnicile de cultivare a unor celule vegetale *in vitro* s-au dezvoltat în ultimele trei decenii foarte mult, ele fiind orientate în trei direcţii principale:

1. de utilizare *horticolă sau agricolă*, valorificarea făcîndu-se prin scoaterea plantulelor rezultate (după reorganizare în calus, organo- şi embriogeneză) în cîmp. Metoda, de mare importanţă economică, prin care din 100 g calus se pot obţine sute de plantule, care transpuse în cîmp furnizează tot atîtea plante cu calităţi biologice superioare, este larg folosită în floricultură pentru obţinerea unor flori avirotice (garoafe, lalele) sau înmulţirea altora care în condiţii normale se realizează cu mari dificultăţi (orhidee sau, în horticultură, bananierii), în legumicultură şi agrochimie pentru obţinerea unui material semincer cu caracteristici biologice deosebite;

2. de utilizare aşa-numită *industrială* (culturi în bioreactor), fiind aplicată în scopul producerii industriale a unor metaboliţi de interes practic, printre altele, substanţele medicamentoase;

3. de aplicaţie în *biotehnologia vegetală*, înţelegînd prin aceasta totalitatea tehnicilor de cultivare *in vitro* a unor celule vegetale (cultură de protoplaşti, cultură de celule izolate sau integrate în structuri celulare sau într-un organ, culturi *in vitro* al căror nivel de diferenţiere celulară, respectiv, a căror capacitate biosintetică este mai evoluată sau mai involuată decît cel existent la planta originară, integră) ce conduc la selecţia unor linii de plante medicinale şi aromatice valoroase, le conferă altora rezistenţă faţă de anumite pesticide sau asigură producţia unor anume metaboliţi, valoroşi pentru economie.

În ultimul deceniu, această din urmă orientare a unor tehnici ce nu de mult păreau a nu depăşi interesul cercetării fundamentale, a condus la obţinerea unor rezultate deosebite şi în sfera medicamentului natural. Dar aceste rezultate se datoresc în fapt, celor două caracteristici principale ale celulei vegetale, *totipotenţa* (capacitatea de regenerare a organismului din care provin) şi *variabilitatea*, ce permit selectarea, *in vitro*, a unor fenotipuri variabile.

Celula vegetală posedă o serie de caracteristici genetice care îi conferă un potenţial de expresie fenotipică foarte diversificat, bogăţia sa informaţională, exprimată în cantitatea ADN nuclear, depăşind-o cu mult pe cea a celulei animale: 10^5—10^8 kba (kilobază).

Caracteristicile de organizare ale genomului vegetal constituie una din explicaţiile apariţiei, la cultivarea *in vitro*, a unor fenotipuri noi, necunoscute, exprimate prin accentuarea unor caractere fie morfologice, fie fiziologice deosebite sau a capacităţii de sinteză a unor metaboliţi inexistenţi în specia de provenienţă.

Această variabilitate poate fi exploatată în scopul obţinerii unor suşe celulare mari producătoare ale unor metaboliţi secundari sau pentru producerea unor structuri complet noi.

Amplitudinea variabilităţii poate fi modificată utilizînd diverse metode de lucru ale biologiei moleculare sau celulare, precum mutageneza, transferul de ADN, fuziunea somatică. Astfel, prin *mutageneză* s-au obţinut linii de plante rezistente la anumite boli (cartoful la infecţia cu *Phytophtora infestans*; porumbul, la cea cu *Helminthosporium*), în timp ce prin *manipulări genetice* s-a ajuns la transmiterea sau transferarea unor caracteristici de rezistenţă a plantei faţă de anumite ierbicide. În scopul limitării unor alcaloizi toxici în seminţele de lupin, folosite în scop alimentar, s-a introdus o genă bacteriană care, prin influenţarea lizin-decarboxilazei, realizează acest deziderat.

Prin *hibridizări somatice* din 2 suşe de *Coptis japonica* şi *Euphorbia millii* s-a realizat o singură linie celulară care reuneşte capacitatea de a produce berberină (specifică celulelor de *Coptis* cu cea de biosinteză de antociani (caracteristică euforbiei). Prin aceeaşi metodă, s-a îmbinat în aceeaşi suşă capacitatea ridicată de producere de shikonină de către o linie de Lithospermum erythrorhizon cu cea de creştere rapidă a alteia.

Utilizarea culturilor de celule vegetale în scopul producţiei de medicamente

Cultivarea, în condiţii industriale, a unor celule vegetale, utilizează, în principal, trei tehnici:

— *cultura în fermentatoare*, asemănătoare din punct de vedere operaţional producţiei de antibiotice;
— aşa-numitele *culturi continue*;
— *culturile de celule imobilizate*.

Dacă cultivarea în fermentator este, ca procedeu, simplă şi clară, culturile continue se caracterizează prin asigurarea unei bune difuziuni a metaboliţilor ce ne interesează, din celulă în mediul nutritiv şi evacuarea ulterioară a acestora, în timp ce culturile de celule imobilizate se obţin prin includere pe microsfere de alginat sau polimer, ca suport solid.

Principalele *aplicaţii industriale* vizează:
1. biosinteza unor produşi existenţi în mod normal în plantă,
2. bioconversia unui substrat exogen într-un compus mai valoros;
3. sinteza *de novo* a unor substanţe inexistente în specia vegetală de provenienţă, în timp ce industrializarea culturilor de celule vegetale confruntă pe producător cu o serie de probleme ce trebuiesc rezolvate şi anume:

— izolarea unor suşe de celule vegetale puternic producătoare de metaboliţi secundari;
— asigurarea stabilităţii suşelor respective în condiţii de cultură în bioreactoare industriale;
— favorizareaacumulării metaboliţilor secundari în mediul de cultură.

În ceea ce priveşte aplicaţiile industriale, două exemple ce se impun îl reprezintă producţia de shikonină şi bioconversia β-metildigitoxinei.

Shikonina, derivat naftochinonic, de culoare roşie vie, folosit în cosmetică şi dermofarmacie ca cicatrizant mai ales în arealul japonez, s-a extras pînă în deceniul trecut, exclusiv din rădăcinile în vîrstă de 5—7 ani ale speciei *Lithospermum erythrorhizon*.

Shikonina, în proporţie de 1—2% în rădăcinile uscate, este cerută anual pe piaţa japoneză în cantităţi de 100—150 kg (costul: 4500 dolari/kg).

În 1974, anul primei industrializări, suşele folosite produceau 20 mg shikonină/l mediu nutritiv, productivitatea în mg/l/zi fiind de 1,43.

În 1983, se lucra cu o suşă ce producea 7466 mg/l mediu, cu o productivitate de 533 mg/l/zi. Costul naftochinonei realizate astfel a scăzut la 4000 dolari/kg, astăzi renunţîndu-se în proporţie de 90% la prepararea sa prin extracţie din materialul vegetal.

Datorită unei farmacocinetici favorabile, astăzi, pe plan mondial, în terapeutică se foloseşte în special digoxina, în defavoarea digitoxinei. Ori, în cele mai bune suşe de digitală, cele două glicozide se găsesc în proporţie de 1 : 1, dar raportul lor poate merge pînă la 1 : 4 (digoxină : digitoxină). Deoarece însă, glicozidele cardiotonice sînt substanţe foarte scumpe, s-a căutat o tehnică de revalorificare a β-metildigitoxinei prin conversia acesteia (ca urmare a unei 12-β-hidroxilări), la β-metildigoxină. Dacă această introducere a unui hidroxil în poziţia 12-β nu este posibil de realizat cu ajutorul microorganismelor s-au găsit suşe celulare de *Digitalis lanata* capabile a converti A-glicozida digitoxină în C-glicozida digoxină.

Cînd în 1974 s-a introdus acest procedeu de *bioconversie industrială a digitoxinei*, producţia de digoxină era de 15 mg/l (0,75 mg/l/zi), în timp ce în 1983, aceasta atinsese 800 mg/l, respectiv 45 mg/l/zi. Dar, pentru aceasta, Alfermann şi colab. care au pus la punct şi perfecţionat metoda, au trebuit să selecţioneze şi să testeze 23 suşe de *Digitalis lanata*, din

care 8 s-au dovedit incapabile a realiza biotransformarea dorită; în schimb transformau β-metildigitoxină, prin demetilare urmată de glicozidare, în purpureaglicozida A. Celelalte 15 linii celulare testate se subîmpărţeau în 2 grupe: prima (4 suşe), transformînd cantitativ (peste 80%) substratul în β-metildigoxină iar a doua, formată din 11 linii celulare care converteau parţial (şi în proporţii diferite) β-metildigitoxina în C-glicozidă, restul fiind convertit în purpureaglicozida A.

Dar dacă variabilitatea poate fi atît de mare, dar explicabilă la liniile celulare selectate de la una şi aceeaşi specie vegetală, cînd este vorba de păstrarea unor caractere metabolice date (fie că este vorba de biosinteza unor derivaţi existenţi în mod normal în plantă, fie de capacitatea diferită de bioconversie a unor compuşi apropiaţi), mai puţin obişnuită este sinteza *de novo* a unor compuşi de către celulele cultivate. Astfel, în 1983, într-o suşă de *Catharanthus roseus* au fost puşi în evidenţă 6 alcaloizi indolici inexistenţi în plantă: epiajmalicina, desacetilakuamilina, dehidrocondilocarpina, pseudoindoxilajmalicina, 7-hidroxiindoleninajmalicina şi hidroxidesacetilakuamilina. Primii trei fuseseră evidenţiaţi anterior în alte specii aparţinînd familiei *Apocynaceae*, următorii doi erau cunoscuţi deoarece fuseseră obţinuţi prin semisinteză dar ultimul era complet necunoscut.

Astfel de biosinteze *de novo* a unor compuşi ar putea fi explicate, după cum arătau Stănescu şi Grigorescu (1975, 1976) prin modificări în echipamentul enzimatic al diferitelor suşe, modificări induse de condiţiile deosebite de cultură, de situaţii de stress sau ofertă nutritivă din partea mediului.

1.3.1. Strategii de ameliorare a producţiei de metaboliţi secundari

Producţia de către culturile celulare a unor metaboliţi secundari poate fi manevrată şi dirijată din afară prin trei procedee:

a. *intervenţia în faza iniţierii culturii „in vitro"* — este ştiut faptul, că între sinteza proteică şi sinteza metaboliţilor secundari există un anume antagonism. Inhibînd creşterea celulară, prin adăugarea în mediul de cultură a unor antibiotice (sulfatul de streptomicină stimulează biosinteza shikoninei; actinomicina D, pe cea a alcaloizilor din *Makleaya*) sau imobilizînd celulele vegetale prin includere în alginat de calciu (procedeu aplicat la *Morinda citrifolia*, rezultatul fiind exaltarea biosintezei de antrachinone la valori de 10 ori mai mari decît normal), metabolismul poate fi dirijat în sensul creşterii producţiei de principiu activ.

În aceeaşi categorie intră procedeul de adăugare, în mediul de cultură, a unor precursori pentru filiera metabolică pe care dorim s-o influenţăm, precum şi stimularea activităţii unor enzime „cheie" în producţia respectivilor metaboliţi.

În ce măsură se poate stimula, prin adăugarea de precursori în mediul de cultură, biosinteza unor compuşi, reiese din tabelul 4.

b. *intervenţia în cursul cultivării*, poate stimula, uneori, producţia de metaboliţi secundari. Astfel, adăugarea de cărbune activat unor culturi în suspensie de celule de *Lithospermum erythrorhizon* induce producţia echinofuranului B, care intervine în sinteza shikoninei, în timp ce, la culturile

TABELUL 4

Influențarea capacității biosintetizante a unor culturi celulare prin tratament cu precursori

Sușa	Precursor	Metabolit secundar	Intensitatea stimulării
Ruta graveolens	4-hidroxi-2-chinolona	dictamnina	urme — 0,6%
Cinchona ledgeriana	triptofan	chinoleine	urme — 0,92%
Ephedra gerardiana	fenilalanină	efedrină	0,17—0,50%

celulare de *Panax ginseng* stimularea producției de saponine și, mai ales, ginsenozide, se poate realiza pe mai multe căi:

— adăugarea de precursor în mediul de cultură (farnesol sau acid mevalonic);

— inhibarea biosintezei de fitosteroli (prin adăugare de semicarbazidă sau hidroxilamină);

— inhibarea sintezei de fitosteroli prin retroacțiune (adăugare de β-sitosterol în mediu).

c. *intervenția în stadiul final al culturii.* Pentru metaboliții ce difuzează în mediul de cultură s-au pus în ultimii ani la punct procedee de așa-zisă „vidare" a conținutului vacuolar, efectuată din timp în timp. Această golire de conținutul în principii active se poate realiza fie prin creșterea permeabilității celulare (prin adăugarea de taurocolat, DMSO, sorbitanoleat), fie prin extracția continuă a metabolitului secundar din mediul de cultură lichid, astfel încît celulele cultivate sînt constrînse la producția continuă. Este cazul culturilor de *Matricaria chamomilla* (ulei volatil) și *Valeriana wallichii* (valepotriați), celulele vegetale fiind imobilizate pe microsfere de alginat, extracția mediului lichid făcîndu-se periodic, fie prin tratare cu solvent lipofil, fie prin absorbție pe cărbune activ.

1.4. Prelucrarea plantelor medicinale pentru obținerea de produse vegetale

În procesul de obținere a produselor vegetale din plantele medicinale provenite din flora spontană sau din culturi se disting următoarele faze principale: *recoltarea, sortarea, uscarea, condiționarea.* După aceea produsele sînt *ambalate, marcate* și *conservate.*

Recoltarea. Recoltarea plantelor medicinale sau a diferitelor organe de plante este prima operație importantă pentru obținerea unor produse vegetale cu aceleași calități terapeutice ca și planta producătoare. Această operație trebuie făcută de un personal calificat sau bine instruit, care să respecte toate condițiile necesare pentru obținerea unui produs corespunzător.

Deosebit de dăunătoare pot fi substituirile cauzate de necunoașterea plantelor medicinale ce se culeg din flora spontană. Uneori asemenea erori pot conduce la accidente grave. Exemple: confundarea frunzelor de *Digitalis lanata* cu cele ce *Plantago lanceolata,* a rădăcinilor de *Atropa*

belladonna cu cele de *Althaea officinalis,* a fructelor speciei *Conium maculatum* cu fructele de *Pimpinella anisum* etc.

Recoltarea plantelor medicinale se face în momentul în care ele conțin cantitatea maximă de principii active.

Momentul optim de recoltare este strîns legat de dezvoltarea plantei. Conținutul în principii active poate fi influențat de altitudine, longitudine, latitudine, de gradul de umiditate și chiar de ora zilei de recoltare.

Organul de plantă și momentul optim de recoltare se stabilesc pe baza unor studii de dinamică și acumulare a principiilor active de-a lungul perioadei de vegetație a plantei producătoare. În felul acesta, se stabilesc cu precizie curbele de evoluție cantitativă a principiilor active, ceea ce conduce la determinarea momentului cînd variațiile stabilite înregistrează valorile maxime.

Astfel, frunzele conțin cantitatea cea mai mare de principii active în timpul perioadei de înflorire, pe cînd rădăcinile și rizomii prezintă posibilitățile cele mai bune de recoltare, toamna și primăvara.

La *Datura innoxia,* Cucu și Păun (1968), urmărind variația totalului alcaloidic la începutul perioadei de înflorire, în momentul înfloririi complete și, apoi, la începutul fructificării, determină că practic conținutul în alcaloizi totali nu se modifică, dar raportul scopolamină/hiosciamină se deplasează în favoarea celei din urmă. Regenerată după prima recoltare, planta dovedește o creștere progresivă a conținutului alcaloidic odată cu înaintarea spre toamnă, fără însă ca proporția dintre scopolamină/hiosciamină să sufere variațiile amintite mai sus.

În mod similar la *Digitalis lanata,* în timpul ontogenezei se constată, de asemeni, modificări extraordinare, mai ales în ceea ce privește compoziția amestecului de glicozide.

În tabelul 5 este redată participarea procentuală a celor mai importante glicozide (din punct de vedere a participării la modificări).

În general s-a constatat că organele subterane și scoarțele conțin cea mai mare cantitate de principii active toamna sau primăvara, părțile aeriene (frunzele, florile) în timpul înfloririi, iar fructele și semințele aproape de maturare.

La unele specii perene s-a evidențiat un conținut ridicat, în diverse organe, după un anumit număr de ani (revent, scoarța de *Cinchona sp.,* frunzele de *Eucalyptus globulus* etc.).

TABELUL 5

Modificări în compoziția relativă a amestecului glicozidic din frunzele de *Digitalis lanata* în cursul ontogenezei (citat de Wichtl — 1975)

Nr. zile de la semănare	Participare % la totalul glicozidic				
	37	56	73	103	171
Glucoevatromonozida	4,1	5,1	3,1	2,1	1,9
Glucodigifucozida	30,5	39,8	41,7	30,4	15,9
Glucodigitoxigeninglucometilozida	11,1	11,7	11,1	7,1	13,3
Lanatozida A	4,1	14,3	12,3	16,1	19,4
Lanatozida B	—	urme	11,0	6,9	3,9
Lanatozida C	5,5	8,1	7,0	11,8	26,8
Glucolanadoxina	2,8	5,3	2,6	5,4	5,6
Glucoverodoxina	14,0	7,2	3,6	11,9	1,7

Pentru florile de *Matricaria chamomilla* s-a stabilit ca recoltarea să se facă la maturitate, în momentul în care florile ligulate sînt dispuse orizontal. De asemenea s-a constatat că frunzele de *Digitalis lanata* conțin maximum de principii active între orele 11–14. Alte produse se recoltează dimineața *(Stramonii folium, Hyoscyami folium)* la fel cele care conțin uleiuri volatile.

Indicațiile referitoare la momentul optim de recoltare și condițiile ce trebuiesc respectate, pentru fiecare plantă în parte, sînt cuprinse în broșuri speciale, elaborate de întreprinderea PLAFAR.

Sortarea produselor vegetale. Materialul vegetal recoltat nu se adună în grămezi pentru a evita procesele fermentative, care conduc la degradarea produselor. Odată recoltate, sînt transportate în ambalaje corespunzătoare, bine aerisite, la locul de uscare.

Pregătirea pentru uscare necesită o selecționare a produsului recoltat. În primul rînd sînt îndepărtate : corpurile străine, organele din alte plante, impuritățile din plantele producătoare și substanțele minerale (pămînt, nisip etc.).

În continuare se acordă aceeași atenție curățirii produsului de părțile necorespunzătoare (decolorate, brunificate, lignificate, alterate etc.). Această operație se face atît înainte cît și după uscarea produsului vegetal.

Unele organe de plante ca : scoarțele, rădăcinile și rizomii sînt tăiate în dimensiuni convenabile. Rizomii și rădăcinile cu diametrul mare sînt secționate longitudinal *(Belladonnae radix)* sau transversal *(Rhei rhizoma)* pentru a ușura uscarea. Alteori sînt decorticate *(Althaeae radix, Liquiritiae radix, Chinae cortex, Cinnamomi cortex* etc.).

Uscarea produselor vegetale. Plantele recoltate și sortate pentru a fi conservate trebuie supuse imediat uscării, operație de care depinde în mare măsură calitatea produsului vegetal.

Unele organe de plante recoltate, continuă să trăiască multă vreme în condițiile corespunzătoare (fructele, semințele, organele subterane), altele mai puțin, proporțional cu cantitățile de substanțe de rezervă pe care le conțin (mugurii, florile, frunzele).

În planta vie, există un echilibru între procesele metabolice de sinteză, transformarea și utilizarea constituenților celulari. După recoltare, odată cu schimbarea echilibrului vital, începe procesul de degradare a constituenților celulari, inclusiv a principiilor active, prin reacții de hidroliză, oxidare, izomerizare, polimerizare, catalizate de enzime.

Toate aceste reacții au drept rezultat scăderea sau acumularea activității terapeutice a produselor vegetale. Acțiunea enzimelor poate fi oprită prin scăderea conținutului de apă sau modificarea temeperaturii.de conservare.

Cel mai practic mijloc de a împiedica activitatea destructivă a enzimelor îl reprezintă uscarea produselor vegetale pînă la un conținut de maximum 10–15% apă. Umiditatea rămasă după uscare, în parte apă de constituție, nu poate fi folosită de microorganisme în procesele lor metabolice.

Tot acțiunii enzimatice se datorește schimbarea culorii unui număr mare de produse vegetale. La *Papaver somniferum* latexul alb, scurs prin inciziile practicate în capsulele mature, în scurt timp, sub acțiunea oxidazelor, devine brun. În mod analog se petrec lucrurile și cu alte produse, îndeo-

sebi cele care conțin taninuri. Astfel, scoarța arborilor de *Cinchona,* albă inițial, în timp devine roșie, datorită flobafenului (roșu de China). Transformări asemănătoare se produc la *Colae semen, Quercus cortex, Frangulae cortex, Filicis rhizoma* și altele.

Clorofila din plante poate suferi modificări, sub acțiunea clorofilazei, sau sub acțiunea acidă a sucului celular. Din această cauză frunzele, printr-o uscare necorespunzătoare, își pierd culoarea verde inițială. În cazul acestor produse este necesară o uscare rapidă pentru a evita ca sucul celular acid să acționeze asupra clorofilei. Frunzele cu un parenchim lacunar dezvoltat au sucul celular neutru, fapt ce explică culoarea verde frumoasă și după uscare *(Menyanthydis folium).*

În unele cazuri se utilizează activitatea enzimelor în procesele de *fermentație* la care sînt supuse anumite produse, ca : *Theae sinensis folium, Vanillae fructus, Cacao semen, Gentianae radix,* în urma cărora își schimbă culoarea, capătă un miros plăcut, datorită transformărilor chimice ale unor constituenți. Fructele de *Vanilla planifolia* conțin glucovanilina inodoră, care prin fermentare pune în libertate vanilina, cu miros caracteristic, plăcut. De asemenea, rădăcinile speciei *Gentiana lutea,* uscate la o temperatură de 50–60 °C, dau un produs inodor, de culoare alb-gălbuie. Rădăcinile recent recoltate, supuse unui proces de fermentație, conduc la un produs de culoare galben-brună. La alte produse, mirosul plăcut și caracteristic apare în urma torefierii *(Coffeae semen* etc.*).*

Frunzele de *Hyoscyamus niger, Atropa belladonna, Digitalis purpurea* prin uscare pierd mirosul inițial neplăcut, altele în stare proaspătă sînt inodore, iar prin uscare și conservare capătă un miros caracteristic *(Valerianae radix, Iridis rhizoma, Meliloti herba, Viburni cortex* și altele).

Compușii chimici existenți inițial în plantă, pot suferi transformări în timpul uscării și conservării. Frunzele de *Atropa belladonna* recent recoltate conțin l-hiosciamină, care în timpul uscării produsului sau prin extracție se racemizează în atropină. Antracenozidele din scoarța proaspătă de *Rhamnus frangula,* prin uscare și conservare se oxidează în antrachinon-glicozide, care nu mai prezintă efecte secundare.

Activitatea enzimelor, care conduce uneori la modificarea structurii chimice a principiilor active reflectată în diminuarea sau dispariția activității farmacodinamice a produselor vegetale, poate fi oprită prin *stabilizare.*

Prin uscare plantele mai suferă și alte transformări sub acțiunea luminii, căldurii, umidității. Astfel, frunzele de *Mentha piperita* printr-o uscare necorespunzătoare conduc la un produs cu o cantitate mai mică de ulei volatil. Unele principii active își modifică structura lor chimică (uleiurile volatile se transformă în substanțe rezinoase, din care derivă unele substanțe amare ; taninurile pirocatehice prin oxidare și condensare dau flobafen, substanțele proteice se coagulează etc.).

Prin eliminarea apei, volumul și greutatea produselor vegetale scade, iar forma lor inițială se schimbă. Frunzele mai subțiri se încrețesc, scoarțele iau forma de jgheaburi sau tuburi, iar suprafața rizomilor și rădăcinilor devine striată.

În general, diferite organe de plante prin uscare pierd între 40–85 % apă și dau următoarele randamente în produs uscat :

TABELUL 6

Umiditatea admisă la diverse produse vegetale

Produsul vegetal	Randament %	Umiditate % admisă
Frunzele	15–20	5–14
Florile	20–25	10–13
Partea aeriană	20–30	12–13
Organele subterane	25–40	8–15
Scoarțele	40–50	10–12
Fructele	80–90	12–20

Uscarea plantelor medicinale se poate face pe cale naturală sau artificială.

a) *Uscarea naturală* se face în aer liber, la soare sau la umbră. La soare se pot usca rizomii, rădăcinile, florile albe și galbene, fructele și semințele. Nu se pot expune la soare frunzele, partea aeriană și florile colorate. Plantele supuse uscării în aer liber se aduc pe prelate sau pe rame așezate în stive la 60–80 cm deasupra solului. Uscarea în aer liber, fiind în funcție de condițiile atmosferice, folosește adeseori hambarele, podurile clădirilor sau încăperile amenajate în acest scop. Aceste uscătorii trebuie să îndeplinească anumite condiții: să aibă o bună ventilație pentru ca aerul încărcat cu vapori de apă să poată fi eliminat cu ușurință, să fie curată, cu dușumeaua din scînduri, fără spații între ele. Cele mai bune acoperișuri sînt cele din tablă, deoarece vara de încălzesc repede, temperatura ajungînd la 50–60 °C, diminuînd astfel timpul de uscare a plantelor. De asemenea, sînt practice acoperișurile cu țiglă, mai puțin cele cu scîndură sau șindrilă.

În aceste încăperi, plantele se așează de regulă pe rame, lăsînd între ele o distanță convenabilă pentru aerisire și manipulare. Plantele puternic mirositoare sau cu principii active toxice trebuie uscate în compartimente separate.

De obicei uscarea plantelor pe cale naturală se efectuează într-un timp variabil, în funcție de anotimp și condițiile atmosferice.

b) *Uscarea artificială* prezintă o serie de avantaje față de uscarea naturală. Plantele se usucă într-un timp mai scurt și pot fi astfel evitate procesele enzimatice. Temperatura de uscare poate fi reglată după natura compușilor chimici și astfel se pot obține produse vegetale cu o compoziție chimică nemodificată și cu un aspect exterior corespunzător.

TABELUL 7

Timpul de uscare naturală a produselor vegetale în funcție de anotimp

Produsul vegetal	Timpul de uscare	
	Vara	Primăvara și toamna
Florile	3–8 zile	8–14 zile
Frunzele și vîrfurile înflorite	3– 8 zile	10–14 zile
Frunzele și părțile aeriene	10–14 zile	14–21 zile
Rădăcinile subțiri	14–21 zile	21–31 zile
Rădăcinile groase	30–35 zile	35–60 zile

Una din condițiile esențiale ale uscătoriilor artificiale este aceea de a se asigura temperatura necesară și o continuă circulație a aerului cald. Uscătoriile artificiale pot fi cu sistem continuu sau discontinuu. Se utilizează uscătorii de diferite tipuri: tunel, evantai, rotative cu rame sau cu bandă rulantă. Productivitatea acestora este de 3500–5000 kg produse proaspete în 24 ore, uscarea realizîndu-se în timp de 2–6 ore. Cu uscătorii sistematice de construcție modernă sînt dotate întreprinderile de valorificare a plantelor medicinale din: București, Oradea, Cluj, Dej, Orăștie și alte centre din țară.

La uscarea produselor se folosește o temperatură de 40–50 °C, rareori 60–70 °C. Produsele cu uleiuri volatile se usucă la o temperatură de 30–35 °C.

S-a experimentat uscarea la temperaturi foarte ridicate de 800–900 °C timp de cîteva minute, cu rezultate bune (frunzele de *Solanum laciniatum*).

c) *Uscarea în vid* dă bune rezultate, produsul păstrîndu-și aproape neschimbate toate proprietățile pe care le avea în stare proaspătă. Ea este indicată pentru plantele aromatice, care trebuie uscate repede și la o temperatură cît mai joasă.

Uscarea în vid este întrebuințată de obicei pentru scorțișoară, ceai, semințe de cacao și alte produse vegetale aromatice.

Procedeul este foarte economic, consumul de energie fiind minim. Uscarea se face în etuve de fontă cu pereții rezistenți și prevăzuți cu pompe de vid. Se pot folosi și razele infraroșii.

Frunzele și florile se consideră uscate, cînd zdrobite între degete produc un zgomot caracteristic.

Produsele după uscare nu pot fi împachetate imediat, deoarece se fărîmițează cu multă ușurință. Aducerea la o umiditate comercială, care permite ambalarea, se face prin menținerea produselor timp de 2–3 zile la umiditatea normală din atmosferă.

d) *Liofilizarea* este procedeul care conduce la cele mai bune rezultate, apa fiind eliminată din produsul vegetal prin sublimare.

În primul rînd produsul este congelat la o temperatură de −20 °C pînă la −80 °C, condiții în care apa se transformă în cristale fine. Urmează sublimarea care se face prin creșterea treptată a temperaturii (+10, +20 °C) sub un vid înaintat. Se obține un produs uscat spongios, de cea mai bună calitate. Prin creșterea umidității enzimele își reiau activitatea.

Procedeul, destul de costisitor este utilizat îndeosebi pentru obținerea de produse opoterapice (hormoni, plasmă) și pentru conservarea unor sușe selecționate de bacterii sau ciuperci.

Stabilizarea produselor vegetale. Stabilizarea produselor vegetale se realizează prin folosirea diverselor procedee de inactivare a sistemelor enzimatice din materialul proaspăt recoltat. Alegerea celui mai bun procedeu de stabilizare este dependent, atît de natura echipamentului enzimatic, cît și de natura principiilor active.

Stabilizarea se poate face prin introducerea pe timp scurt a produselor recent recoltate în alcool fierbinte, la care se adaugă carbonat de calciu pentru neutralizare. Acest procedeu este folosit la stabilizarea produselor necesare preparării extractelor. De obicei, se utilizează stabi-

lizarea cu vapori de alcool (metoda Perrot-Goris), operaţie care are loc într-un autoclav, la o presiune de 1,25 atmosfere, timp de 5—10 minute.

Se poate realiza o stabilizare şi prin menţinerea produselor în etuvă, la o temperatură de 60°C, timp de o oră (metoda Boshart).

Un alt procedeu este cel care se bazează pe precipitarea simultană a glicozidelor iniţiale şi a enzimelor cu anumite săruri, în special sulfatul de amoniu. Acest procedeu a fost utilizat la izolarea heterozidelor cardiotonice din frunzele de *Digitalis purpurea*, *Digitalis lanata* etc. (Stoll şi Kreiss).

În cazul utilizării produselor proaspete se poate folosi îngheţarea asociată uneori cu conservarea în mediu anhidru.

Produsele vegetale stabilizate şi conservate în condiţii corespunzătoare îşi păstrează conţinutul în principii active. În general, procedeele de stabilizare sînt curent aplicate în industria de extracţie.

Condiţionarea produselor vegetale. După uscare, produsele sînt supuse unei noi selecţionări pentru aducerea lor la gradul de puritate cerut de Farmacopee şi de normele interne. Această operaţie constă în îndepărtarea părţilor alterate, mucegăite, ori degradate în timpul uscării.

Condiţionarea are loc adeseori manual, uneori procesul este mecanizat. La rădăcini, fructe, muguri, seminţe şi în unele cazuri şi la flori există posibilitatea mecanizării procesului de condiţionare, cu ajutorul vinturătoarelor, selectoarelor, sitelor mecanice, care ne permit să îndepărtăm corpurile străine şi impurităţile mecanice (praf, pămînt etc.).

În majoritatea cazurilor condiţionarea diferitelor produse (herba, folium, flos) se face manual, ea fiind de fapt o simplă sortare atentă, în urma căreia se ajunge la puritatea dorită.

Purificarea şi uniformizarea fructelor şi seminţelor se obţin cu ajutorul selectoarelor. Acestea sînt maşini speciale pentru purificarea şi sortarea seminţelor şi fructelor prin curenţi de aer ascendenţi sau absorbanţi cu diferite intensităţi, printr-un sistem de site cu ochiuri diferenţiale dispuse în plan înclinat una faţă de cealaltă, precum şi printr-un trior alveolar.

Tot în cadrul condiţionării produselor vegetale intră şi aducerea lor la gradul de fărîmiţare dorit („*in toto*" = întregi, „*concissum*" = tăiat; „*pulveratum*" = pulverizat). În acest scop, sînt folosite maşini pentru tăierea rădăcinilor şi părţilor aeriene înflorite. Pentru pulverizat sînt întrebuinţate diferite tipuri de mori. Dacă produsele sînt industrializate, ele sînt livrate beneficiarilor în loturi mari, de ordinul tonelor, obţinute prin omogenizarea loturilor cantitativ determinate în prealabil. Această omogenizare se poate realiza cu ajutorul unor aparate rotative prevăzute cu palete.

Ambalarea şi marcarea. Produsele vegetale astfel pregătite trebuie ambalate. Ambalajul unui produs trebuie să fie uniform. Reamintim că părţile aeriene înflorite se ambalează pe timp noros sau dimineaţa, pentru a se evita sfărîmarea lor. Fiecare produs este ambalat conform prevederilor în vigoare (Standard de Stat nr. 1632/968), folosindu-se lăzi, saci de hîrtie, saci de pînză sau baloturi presate etc. Florile se ambalează, în general, în saci de hîrtie sau în lăzi căptuşite cu hîrtie. Frunzele şi părţile aeriene se ambalează în saci sau saltele de pînză. Dacă se păstrează mai

mult timp, este bine să se preseze în baloturi. Rădăcinile se ambalează, în general, în saci de pînză.

Marcarea constă în ştampilarea şi etichetarea ambalajului. Pe etichetă se menţionează denumirea ştiinţifică şi populară, părţile de plantă (rădăcini, frunze, flori etc.), adresa întreprinderii furnizoare, numărul lotului, greutatea brută şi netă, documentul care reglementează calitatea produsului şi ştampila unităţii producătoare.

Produsele toxice sînt prevăzute cu o etichetă cu cap de mort.

Nomenclatura utilizată. Pentru denumirea ştiinţifică a unui produs vegetal se foloseşte nomenclatura binară în limba latină.

În majoritatea tratatelor, manualelor de farmacognozie şi farmacopeelor (exceptînd F.R. IX) primul cuvînt indică organul plantei, iar al doilea genul sau specia de la care provine produsul.

Utilizînd nomenclatura din F.R. IX primul cuvînt este rezervat denumirii genului sau speciei producătoare (la cazul genitiv), iar ultimul cuvînt indică organul sau organele plantei (la cazul nominativ). Cîteva exemple:

— *Menthae folium (Mentha piperita)*,
— *Digitalis purpureae folium (Digitalis purpurea)*,
— *Sophorae flos (Sophora japonica)*,
— *Hyperici herba (Hypericum perforatum)*,
— *Lini semen (Linum usitatissimum)*,
— *Foeniculi fructus (Foeniculum vulgare)*,
— *Viburni cortex (Viburnum opulus)*,
— *Althaeae radix (Althaea officinalis)*,
— *Valerianae rhizoma (Valeriana officinalis)*,
— *Acontiti tuber (Aconitum napellus)*,
— *Scillae bulbus (Scilla maritima)*.

Uneori se include în denumirea produsului forma acestuia sau modul de prelucrare:

— *Ipecacuanhae radix inelata minor* (sau *major*),
— *Althaeae radix mundata* (decoraticat),
— *Liquiritiae radix mundata*,
— *Liquiritiae radix nonmundata*.

Alteori, sînt cuprinse particularităţile legate de culoare:
— *Saponariae rubrae radix*; — *Saponariae albae radix*.

Sînt unele produse la care nu se respectă nomenclatura binară menţionată, fiind folosite alte denumitri decît cele ale genului sau speciei producătoare. Exemple: — *Cynosbati fructus* (*Rosa canina*), — *Opium* (latextul concretizat obţinut prin incizarea capsulelor imature de *Papaver somniferum*), — *Pix Liquida* (gudron), — *Secale cornutum* (forma de rezistenţă — sclerotul — ciupercii *Claviceps purpurea*).

1.5. Depozitarea şi conservarea

Conservarea produselor vegetale, de care depinde în mare măsură calitatea lor, se face în depozite curate, uscate, bine aerisite, cu o umiditate constantă şi iluminate indirect. Depozitele trebuie să fie ferite de agenţi dăunători ca: rozătoare, insecte etc.

Produsele vegetale ambalate şi etichetate conform prevederilor Standardului de Stat nr. 1632/968, sînt aşezate pe grătare sau stelaje de lemn.

Produsele toxice se depozitează separat în încăperi speciale. De asemenea produsele care conţin uleiuri volatile se conservă în vase închise şi la o temperatură de circa 19°C.

Cercetările cu privire la conţinutul în ulei volatil al diverselor produse vegetale conservate în pungi de hîrtie şi în dulapuri sînt cuprinse în tabelul de mai jos:

TABELUL 8

Variaţia conţinutului în ulei volatil în cîteva produse vegetale

Denumirea produsului	Durata conservării în ani	Pierderea în ulei volatil %
Menthae piperitae folium	1	36,1
Menthae piperitae folium	7	62,5
Melissae folium	1	55,5
Melissae folium	7	94,4
Carvi fructus	5	19,2
Foeniculi fructus	5	38,9
Anisi vulgaris fructus	6	46,9
Thymi herba	6	71,4

În timpul depozitării, produsele vegetale nu rămîn într-o stare inertă, ci suferă o serie de procese biochimice şi transformări care sînt urmarea celor ce se instalează imediat după recoltare şi în special în timpul uscării. Problema conservării, în stare proaspătă, se pune mai puţin pentru produsele medicamentoase de origine vegetală, aceasta fiind valabilă mai mult pentru produsele alimentare. Numai cîteva produse vegetale se utilizează în stare proaspătă, în scopuri farmaceutice *(Rubi idaei fructus)*.

Pentru celelalte produse trebuiesc considerate toate acele procese şi reacţii biochimice care au loc în produsul în stare uscată.

După moartea celulei au loc o serie de procese care se continuă şi în timpul uscării şi în cursul cărora se absoarbe oxigen şi se elimină bioxid de carbon. În timpul uscării aceste procese pot conduce la dereglarea sistemelor biochimice normale, ceea ce se soldează cu deteriorarea structurii chimice a principiilor active, aceste procese fiind ireversibile.

În mare, deprecierile materialului vegetal se pot datora influenţei unor factori externi, cum ar fi: temperatura, umiditatea, aerul, lumina, poluarea microbiană, ambalajul şi care deseori sînt însoţiţi de o suită de reacţii chimice, dirijate de enzimele proprii drogului sau de provenienţă microbiană sau fungică, pentru produsul poluat. Aceste reacţii, sînt, de regulă, reacţii de hidroliză, de oxidare, de izomerizare, de polimerizare sau de degradare microbiologică sau micologică.

Temperatura şi umiditatea sînt factori ce favorizează degradarea principiilor active vegetale, dar care nu acţionează niciodată prin ei înşişi, creînd, mai bine spus, mediul propice desfăşurării lor.

Astfel, la rizomii de *Valeriana*, păstraţi timp de 6 luni de zile, deficitul în valeropotriaţi este foarte important, dar diferit ca întindere, dependent de umiditatea relativă:

— la o umiditate relativă de 90—100%, pierderea este de 100%;
— la o umiditate relativă de 50%, pierderea este de 80%;
— la o umiditate relativă de 16%, pierderea este de 60%.

Oricare ar fi însă umiditatea relativă, după 6 luni de conservare, uleiul volatil scade în rădăcinile de *Valeriana* la aproximativ 50% din valoarea iniţială.

Aerul şi lumina reprezintă alţi 2 factori importanţi cu privire la conservare. În prezenţa oxigenului din aer şi mai ales, sub influenţa luminii, o serie de principii active vegetale pot suferi procese de autooxidare.

La glicozidele cardiotonice cu nucleu cardenolidic, autooxidarea cu acceptare de oxigen reprezintă un proces frecvent întîlnit, în timp ce flavonele, acizii graşi nesaturaţi, terpenele, compuşii sterolici, vitaminele, suferă autooxidări prin dehidrogenare.

Dintre reacţiile chimice de degradare ale substanţelor naturale, un loc de prim ordin îl ocupă *reacţiile de hidroliză*.

În produsul normal, de obicei, glicozidele şi enzimele hidrolizante (hidrolaze) se află plasate în celule cu totul separate.

Dacă uscarea şi celelalte prelucrări se fac de aşa manieră încît devine posibilă punerea în contact a glicozidelor cu enzimele respective, se ajunge, prin degradarea principiilor active, la inactivarea produsului Astfel, în produsul *Scillae bulbus*, enzima scilarenaza poate hidroliza scilarenul A, la proscilarigenol A, scilarigenol A şi scilaridol A, care au o activitate cu mult mai redusă faţă de cea a glicozidei iniţiale.

Pentru frunzele de *Digitalis purpurea*, FR IX cere o umiditate maximă de 3%; cercetări efectuate în ţara noastră de farm. Lia Bugnaru au demonstrat însă, că mai ales în zona litoralului Mării Negre, în timpul verii, umiditatea frunzelor şi a comprimatelor cu frunză de *Digitala* titrată, poate atinge pînă la 12%.

Sînt unele produse care, faţă de starea proaspătă, îşi modifică culoarea în timpul uscării şi al conservării *(Qurcus cortex)*. Altele în schimb, îşi intensifică coloraţia brunificîndu-se sau înroşindu-se ca urmare a accelerării procesului de oxidare a taninurilor sau antrachinonelor *(Chinae cortex, Frangulae cortex)*. La unele produse colorarea este foarte manifestă, ca la *Colae semen*; în stare proaspătă, sînt necolorate, în timpul uscării coloraţia ajungînd pînă la brun. Colorarea cotiledoanelor de Cola este importantă deoarece acţiunea de oxidare a taninurilor afectează şi alcaloizii care se găsesc în combinaţie cu taninurile.

Procesul de intensificare a culorii şi în special cel de înroşire şi brunificare se datoreşte activităţii polifenoloxidazelor, care, oxidînd unii polifenoli (catehine, flavone), conduc la formarea de polimeri, denumiţi flobafene, intens colorate. Reacţiile de polimerizare, brunificările de acest tip pot fi, inhibate de prezenţa acidului ascorbic.

Procesele care îşi au începutul în timpul uscării şi care se continuă în timpul conservării pot fi şi de alt tip. Astfel, unele produse cu uleiuri volatile îşi pierd complet mirosul ca urmare a volatilizării uleiului *(Melis-*

sae folium). Alte uleiuri volatile suferă transformări cum este cazul fructelor de coriandru.

Un mod de degradare al produselor vegetale cu mult mai obscur decît cele deja prezentate, în sensul că modificarea intervenită în compoziția chimică a produsului nu poate fi pusă în evidență decît cu ajutorul unor operațiuni și metode complicate, este reprezentat prin procesul de *izomerizare*. Foarte multe principii active se găsesc în produsele vegetale sub formă de stereoizomeri optici sau geometrici. În urma racemizării, sau, în cazul stereoizomerilor, în urma schimbării poziției în spațiu a unei funcțiuni, compușii respectivi, dotați cu o anumită acțiune farmacodinamică, își pot schimba activitatea sau chiar pot să o piardă. Așa este cazul stereoizomerilor din grupul alcaloizilor derivați de la acidul lisergic (levogir) care, prin racemizare, conduce ușor la derivații dextro, derivați ai acidului izolizergic, inactivi terapeutic.

1.6. Poluarea microbiană și fungică

În ultimele decenii s-a pus tot mai mult problema respectării unor măsuri stricte de igienă, atît în întreprinderile de medicamente cît și în farmacii, în ceea ce privește condiționarea medicamentelor la care nu se impun condiții de sterilitate. Și totuși: igiena singură se pare că nu rezolvă totul.

Dacă factorii fizici și chimici ce influențează stabilitatea, integritatea și activitatea terapeutică a unui preparat medicamentos, au fost pe larg studiați începînd din secolul trecut, factorii biologici, de cele mai multe ori invizibili, dar nu și mai puțin importanți au fost aproape total neglijați.

Au trebuit să vină anii 1960—1961, cu acea atît de misterioasă „Turkey Disease", care a provocat numai în 1960 în Anglia decesul a peste 100.000 curcani și care s-a datorat numai făinei de arahide mucegăite ce intra în compoziția furajelor cu care crescătorii își hrăneau păsările (Bieth, 1967, Frank, 1968).

Studiile aprofundate întreprinse de diverse echipe de cercetători au condus la izolarea, din făina de arahide alterată, a unei substanțe toxice încă necunoscută pînă la acea dată și care, pînă la urmă, s-a dovedit a fi un complex de 4 substanțe, foarte apropiate între ele din punct de vedere structural și care au primit denumirea (de grup) de aflatoxine, deoarece acestea reprezentau rezultatul metabolismului micetei *Aspergillus flavus*, pe care acesta îl elibera poluînd substratul. O revoluție s-a produs însă în momentul în care experiențe de laborator au demonstrat că administrarea unor doze subtoxice de aflatoxine produce la animalele de experiență neoplasm.

Datorită faptului, că tulpina de Aspergillus flavus producătoare de toxine, fusese identificată pe un material vegetal utilizat și în alimentația umană, se ridica întrebarea dacă nu există și alte specii de *Aspergillus*, poate chiar alte genuri toxinformatoare, dacă acestea, dezvoltîndu-se pe alimente, nu cauzau pierderi de vieți omenești.

Astăzi, numărul micotoxinelor cunoscute se află undeva în jurul cifrei de 80 iar genurile puternic micotoxinformatoare sînt: *Aspergillus, Penicillium, Rhizopus, Fusarium.*

Abia se mai liniștiseră spiritele după descoperirea aflatoxinelor și în 1963, la personalul unei farmacii din Suedia apare o epidemie rebelă cu *Salmonella*, urmată în 1964 de un număr de cazuri grave de infecții ale ochilor, suspectate a se datora contaminării cu *Pseudomonas aeruginosa* a unor unguente oftalmice difuzate tot în Suedia. Comisia de anchetă (Kallings, Ernefeldt, Silverstolpe, 1965) instituită n-a putut decît să consemneze faptele.

Și infecțiile datorate administrării unor medicamente au ajuns în anii următori să fie la ordinea zilei.

Ori, dacă unguentele cu antibiotice, preparatele cu barbiturice, tranchilizantele, corticosteroizii de semisinteză, alcaloizii puri au demonstrat, uneori, o contaminare masivă, ajungînd la cifre record de 30 milioane germeni/g, drogurile vegetale, deseori medii de cultură ideală, nu puteau să scape atenției cercetătorilor. Și astfel au început să apară primele date legate de poluarea microbiologică; pentru mostre de *Liquiritiae radix* și altele, de *Digitalis folium*, se constată încărcături microbiene de peste 100.000 germeni/g dar, oricum, sub 10 milioane/g (Dony, Gérard, 1968).

Cercetările de largă întindere care au urmat, au condus la elaborarea unor propuneri (Dony, Gay, Kallings, 1969) de limitare a încărcăturii micofungice și microbiene, care în 1975 s-au concretizat prin intrarea în vigoare a prescripțiilor FIP (Federația internațională a farmaciștilor) și care prevăd admiterea intrării în circulație doar a acelor medicamente, care se încadrează în următoarele limite:

— pentru preparate de uz extern: să nu conțină mai mult de 100 bacterii aerobe și fungi/g sau cm^3;

— pentru preparate orale lichide: să nu depășească 1000 bacterii aerobe și 100 de fungi/g sau cm^3;

— pentru preparate orale solide: să nu depășească 10.000 bacterii aerobe și 100 fungi/g sau cm^3.

După cum se poate vedea, este exclusă posibilitatea contaminării cu bacterii anaerobe și, desigur, se subînțelege, cu microorganisme patogene. Nu sînt menționați însă germenii așa numiți „indicatori" ai contaminării cu floră fecală *(Escherichia coli, Clostridium perfringens, Streptococcus feacalis)*.

În plus, prescripțiile citate nu fac diferențieri între preparate medicamentoase vegetale și cele ce conțin substanțe de sinteză. Înseamnă deci, că și medicamentele naturale trebuie să se supună acelorași normative.

Se crede îndeobște, că este suficient, ca un medicament să nu fie contaminat cu bacterii și fungi patogeni, dar în realitate, o serie de microbi saprofiți cum ar fi *Staphylococcus epidermidis* sau *Streptococcus faecalis* (de altfel, extrem de frecvenți pe materiile vegetale), determină deseori, la persoanele cu risc, infecții urinare, ale urechii interne sau ale glandei mamare, la fel ca fungii saprofiți din genurile *Rhodotorula, Cryptococcus* și chiar *Saccharomyces*, toate fiind specii care contaminează masiv produsele vegetale. Pacienții cu risc sînt considerați diabeticii, alergicii, persoanele cu afecțiuni respiratorii, persoanele bolnave de cancer, bătrînii și gravidele.

Dar, alături de microorganismele deja enumerate frecvente sînt pe produsele vegetale și enterobacteriaceele *Escherichia coli, Enterobacter*

cloacae, *E. agglomerans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *C. diversus*. Această constatare a rezultat într-un studiu efectuat de Kedzia și Grabowska 1982, pe 102 droguri diferite. Situația s-a prezentat conform datelor din tabelul 9.

TABELUL 9

Contaminarea microbiologică a unor droguri vegetale (după Grabowska, 1983)

Tipul organului	Număr droguri	Număr mostre	Contaminate	
			Număr mostre	%
Radix	17	24	11	45,8
Rhizoma	5	10	4	40,0
Herba	28	54	19	35,2
Folium	15	29	8	27,6
Flos	12	23	4	17,4
Cortex	6	10	3	30,0
Fructus	13	22	7	31,8
Semen	6	18	6	33,3
Total	102	190	62	32,6

Continuînd cercetările, Kedzia (1985) analizează o serie de preparate orale și de uz extern, obținute din plante medicinale, urmărind în ce măsură aceste forme farmaceutice se încadrează în prescripțiile FIP:

TABELUL 10

Studiul încărcăturii microbiologice a unor preparate orale din plante (după Kedzia, 1987)

Tipul preparatului	Nr. preparate analizate	Nr. probelor recoltate	Mostre conforme prevederilor FIP-1975	
			nr.	%
Macerate	6	23	0	0
Granulate	9	300	18	6
Tablete	9	43	9	21
Extracte uscate + instante	35	100	32	32
Siropuri, sucuri	24	58	38	66
Paste, suspensii	5	47	32	68
Drageuri	18	58	41	71
Decocturi	11	27	23	85
Extracte lichide, tincturi, picături	33	126	124	98
Uleiuri și preparate uleioase	7	11	11	100
Total	157	793	328	41

În ce privește preparatele de uz extern, se pare că la acestea situația este ceva mai bună, dar nu cu mult; dintr-un total de 18 tipuri de preparate analizate (197 mostre), 53% (101 mostre) corespund, dar proporția celor necorespunzătoare rămîne exagerat de mare.

Dacă simpla prezență a bacteriilor și fungilor pe produsele vegetale pune sub semnul întrebării însăși calitatea de medicament a acestuia, enzimele microbiene și fungice, prin capacitatea, uneori foarte mare, de degradare a principiilor active, pot contribui, în plus, la scăderea efectului tratamentului instituit.

Ca să ne dăm seama de capacitatea degradantă a enzimelor acestor organisme, să ne oprim la grupul principiilor naturale din clasa fenilpropanului, care, la o primă vedere, par atît de stabili.

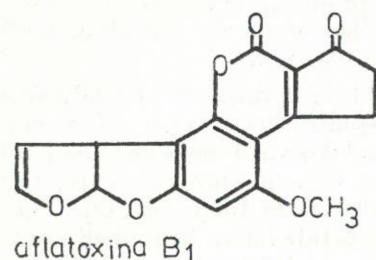
Acidul cinamic, p-cumaric și cafeic pot fi reduși de *Lactobacillus pastorianum* la compușii dehidrogenați corespunzători, pentru ca în continuare, același organism să-i decarboxileze la derivații respectivi de feniletan. Cumarina este degrată de *Pseudomonas* la acid melilotic care, prin oxidare și degradare succesivă este transformat, în final, în CO_2. *Penicillium* degradează aceeași cumarină fie prin metabolizare la umbeliferonă, în timp ce acidul melilotic îl transformă ca și *Aspergillus fumigatu*, în 4-hidroxicumarină (Bye, King, 1970).

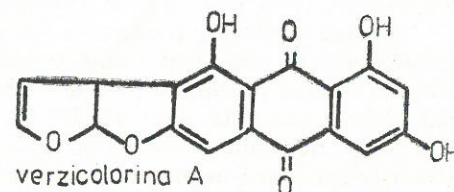
Un mare număr de fungi, streptomicete și bacterii sînt capabile a degrada rutozida. *Aspergillus flavus* și *A. niger* produc o enzimă adaptativă, rutinaza, care hidrolizează rutozida la cvercetol și rutinoză. Alte specii de fungi, cum ar fi *Alternaria*, *Penicillium* și *Fusarium* degradează rutozida, cvercitrozida și cvercetolul pînă la bioxid de carbon. Dar multe ziuperci s-au dovedit a fi capabile să degradeze lignina pe care o utilicează ca sursă de carbon. De altfel, abilitatea ciupercilor de a demetila fompușii aromatici și a-i degrada este una din proprietățile cheie în transcormarea și recircularea materialului vegetal lignificat care se găsește în sol.

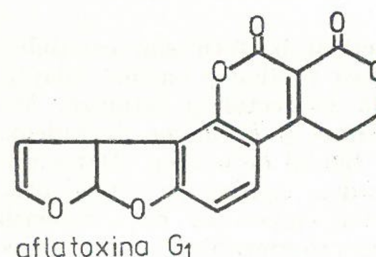
Acestea sînt doar cîteva exemple ale degradărilor pe care principiile active le pot suferi în urma acțiunii enzimelor microbiene la o conservare necorespunzătoare a materialului vegetal.

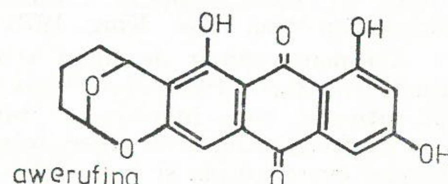
Micotoxinele evidențiate la începutul anilor '60 pe produse de proveniență vegetală, substanțe necunoscute ca structură pînă atunci, dar care, în cursul istoriei omenirii, au provocat numeroase victime. În Evul Mediu au existat adevărate intoxicații în masă datorate consumului de pîine de secară parazitată de ciuperca *Claviceps purpurea*, care provoca acele atît de temute „epidemii", boala sfîntului Antoniu, și care ducea uneori, cînd verile erau ploioase, la depopularea unor zone întinse din Europa. În timpul celui de al doilea Război Mondial, cînd alimentele au devenit insuficiente, populația unor zone din Uniunea Sovietică ocupată de armatele germane, a suferit intoxicații grave, manifestate prin necroze dermice severe, hemoragii, leucopenie și distrugerea măduvei osoase, deoarece s-a hrănit cu grîne mucegăite (din cauza umezelii din timpul iernii), parazitate de *Fusarium poae* și *F. sporotcichiodes* (Ciegler, 1975) care elaborează trichotecene. Rata mortalitătții a atins atunci, în unele regiuni, peste 60% din populație. Mai recent, în Tailanda, copiii erau atinși de așa numitul sindrom Reye, caracterizat prin febră, vomă, diaree, comă, convulsii, pînă la deces. Din punct de vedere histopatologic, se constata la copiii decedați apariția steatozei hepatice, cardiace și renale, a edemului cerebral, degenerescenței neurale și limfocitozei. S-a demonstrat după 1970 că numitul sindrom se datora contaminării cu aflatoxină B_1 a alimentelor consumate de copii.

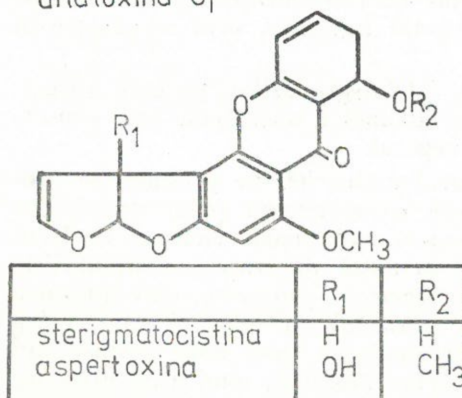
În ceea ce privește structura lor chimică, micotoxinele cunoscute pînă în prezent aparțin, în principal, la 4 structuri de bază: cumarinică, antrachinonică, sescviterpenică și ciclopeptidică. Din această din urmă categorie fac parte malformina A și cicloclorotina din *Aspergillus niger*.



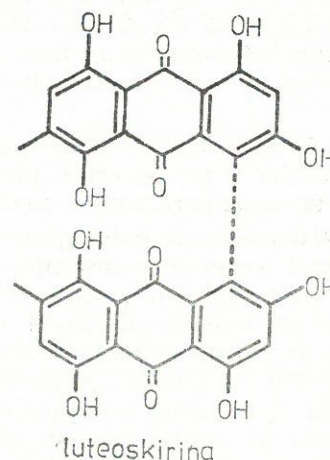






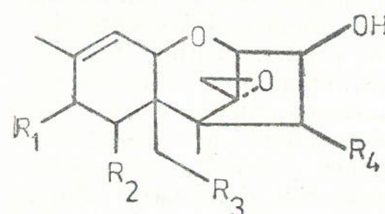


	R_1	R_2
sterigmatocistina	H	H
aspertoxina	OH	CH_3



1. micotoxine cu structură cumarinică

2. micotoxine antrachinonice



	R_1	R_2	R_3	R_4
nivalenol	O	OH	OH	OH
fuzarenona X	O	OH	OH	$OCOCH_3$
vomitoxina	O	OH	OH	H,H
T-2	$OCO-CH_2-CH(CH_3)-CH_3$	H,H	$OCO-CH_3$	$OCO-CH_3$

3. micotoxine sescviterpenice

Dacă malformina A determină apariția unor grave malformații congenitale, cicloclorotina induce tumori hepatice, reticulo-endotelioame, ciroze, necroze hemoragice.

Dar *Aspergillus niger* este tulpina utilizată astăzi la prepararea industrială, prin semisinteză a acidului citric. Se pune întrebarea, dacă acidul citric astfel obținut nu poate fi el însuşi contaminat cu metaboliți toxici ai micetei.

O altă ciupercă, *Aspergillus cerreus*, se foloseşte în biotehnologie pentru obținerea acidului itaconic, dar această micetă eliberează în mediul de cultură citroviridina, izolată mai întîi din *Penicillium citreoviride* şi care este răspunzătoare de apariția, la om, a unei micotoxicoze denumită „beri-beri cardiac", boala debutînd cu grave tulburări ale funcției cardiace, determinată de inhibarea, de către micotoxină a sintezei ATP-mitocondriale. De aceea, prelucrarea ulterioară a acidului itaconic pentru îndepărtarea citroviridinei trebuie executată cu multă grijă. Mai grav este faptul, că *A. cerreus* este, poate, miceta cea mai comună care parazitează toate suporturile vegetale bogate în glucide.

Unele cuiperci, chiar dacă nu produc micotoxine de tipul celor deja amintite, sintetizează diferiți alcaloizi, ori în general alcaloizii, cu puține excepții, sînt, dacă nu substanțe toxice, cel puțin puternic active.

Printre cei mai cunoscuți alcaloizi de acest gen sînt rocfortina din *Penicillium roqueforti* şi ciclopenina şi viridicatina din *P. cyclopium*. Dar, pe lîngă rocfortină, *Penicillium roqueforti*, acel mucegai verde care transformă componentele laptelui în aroma cunoscută a brînzei de Roquefort, sintetizează şi detuclavină, izofumigaclavină A şi B şi 3,12-dihidrorocfortină.

Cele peste 80 micotoxine izolate şi caracterizate pînă în prezent reprezintă metaboliți mai ales a unor specii din genurile *Aspergillus*, *Penicillium*, *Rhizopus*, *Fusarium* şi *Trichotecium*, micete foarte comune ce se dezvoltă pe substraturi variate, care deseori constituie materia primă pentru obținerea de preparate medicamentoase. Materialul vegetal recoltat, dar mai ales uscat şi conservat în condiții necorespunzătoare [(ambalare saci din material plastic, spre exemplu, în care se poate produce condens), poate constitui un substrat ideal pentru mucegaiurile din genurile micotoxinformatoare.

Cantitatea de micotoxină produsă depinde de tulpina producătoare şi de substratul pe care aceasta se dezvoltă. Tulpini cu o producție mare de aflatoxină reuşesc să sintetizeze pînă la 1 mg/g de substrat.

Substraturi preferate de micetele amintite sînt: amidonul, fructele şi frunzele uscate, orezul, arahidele, mazărea, soia, semințele şi făina semințelor de bumbac, susanul, nucile de cocos, alunele, migdalele, lămîile, potocalele, sucurile de fructe şi extractele nealcoolice din fructe şi frunze, siropurile, lactoza.

În ultima vreme, unii cercetători în acest domeniu sînt de părere că micotoxine se găsesc în anii ploioşi şi pe frunze şi semințe, chiar şi pe frunze şi flori proaspete. Aceasta ar complica, desigur şi mai mult această problemă şi aşa suficient de spinoasă.

Aflatoxinele sînt substanțe termorezistente (rezistă pînă la temperaturi peste 130 °C) în stare solidă (aşa cum se află pe materialul vegetal), insensibile la lumină sau radiații ultraviolete, şi pot fi distruse doar de

oxidanți puternici. De aceea prezența lor în materialul vegetal sau produsele finite, obținute prin extracția unor droguri contaminate, nu poate fi admisă, deoarece, după cum s-a demonstrat, toate aceste substanțe dezvoltă o acțiune foarte complexă, fiind toxice, cancerigene, teratogene și mutagene. Acțiunea toxică și cancerigenă se adresează de predilecție, ficatului, inducînd carcinoame hepatocelulare dar și tumori de alt tip. În cazul organismului uman, severitatea acțiunii toxice se pare că poate varia în funcție de o întreagă gamă de factori, cum ar fi: vîrsta, sexul, gradul de nutriție, expunerea față de alți factori cancerigeni, de starea de sănătate (antecedente hepatice, parazitoze gastrointestinale, deficiențe imunitare), cît și de durata expunerii, precum și de cantitatea de micotoxină ingerată.

Avînd în vedere efectele deosebit de grave, OMS a legiferat pentru alimente, inadmisibilitatea acelora ce depășesc 30 µg aflatoxine/kg; aceasta deoarece interzicerea totală a consumului de alimente mucegăite ar conduce, în multe zone ale planetei noastre, la creșterea mortalității prin inaniție.

Pentru producătorii de medicamente ar fi necesară limitarea încărcăturii micotice maxime pentru plantele medicinale la 5×10^2 germeni/g, cu excluderea din uz a materiilor prime vegetale cu un conținut de aflatoxine B_1 peste 5 µg/kg. Concluziile unei cercetări realizate în țara noastră, care au urmărit stabilirea gradului de contaminare cu micete a plantelor medicinale conservate constată o variație largă, între $1-8800 \times 10^3$ micete/g. Contaminarea majoră o au părțile aeriene ale plantelor cum sînt fructele, semințele, florile și frunzele, rădăcinile și rizomii, caracterizîndu-se printr-o contaminare mult mai mică. Flora micotică contaminantă s-a dovedit polimorfă, dominată de micete aparținînd genurilor: *Penicillium*, *Aspergillus* (cu speciile: *flavus*, *tereus*, *fumigatus*, *versicolor*, *niger*), *Fusarium* și *Cladosporium*. Din 50 probe de plante medicinale conservate prin uscare, 9 (20%) s-au dovedit contaminate cu micotoxine, după cum urmează: 7 probe contaminate cu o singură micotoxine (ochratoxină B, sterigmatocistină sau aflatoxină B_2), o probă cu un amestec de două (ochratoxină A și B) și o alta, cu trei micotoxine (ochratoxină A și B și aflatoxină B_1). Gradul cel mai ridicat de contaminare micotoxicologică l-au prezentat probe de *Cerasi stipes* și *Meliloti herba*.

Din toate aceste date, rezultă necesitatea introducerii unor reglementări stricte în ceea ce privește limitarea contaminării fungice și microbiene a plantelor medicinale, atît cele destinate difuzării prin centrele PLAFAR către populație, cît și pentru cele ce urmează să fie prelucrate de industria de medicamente.

1.7. Producția și controlul produselor vegetale

Pe plan internațional este reglementată producția pentru stupefiante, problemă de care se ocupă un comitet din cadrul O.N.U. cu sediul la Geneva. După 1970 producția de opium a devenit legală în Birmania, Bulgaria, Grecia, India, Iran, Japonia, Laos, Pakistan, Turcia și Jugoslavia.

S-au semnat convenții pentru stupefiante (New York 1961) și apoi pentru substanțele psihotrope (Viena 1971).

Toate statele semnatare ale acestor convenții au datoria să informeze Comitetul de la Geneva asupra producției și traficului de stupfiante de pe teritoriul lor.

Cu toate acestea multe state nu reușesc să controleze producția și comerțul acestor substanțe care a luat o amploare îngrijorătoare, mai ales în țările occidentale.

După cum s-a mai arătat, în țara noastră, de problema produselor vegetale necesare consumului intern și pentru export se ocupă trustul PLAFAR. Prin unitățile sale asigură colectarea plantelor medicinale din flora spontană, iar prin contractări cu unitățile agricole organizează culturile de plante medicinale, care sînt prelucrate, controlate și depozitate.

Prin Departamentul Silviculturii se asigură colectarea, prelucrarea plantelor medicinale și fructelor de pădure.

Produsele vegetale destinate circulației în rețeaua sanitară sînt aprobate de Ministerul Sănătății.

Distingem două feluri de produse: *oficinale* și *neoficinale*.

— Produsele vegetale oficinale sînt înscrise în Farmacopeea Română ediția a X-a. Monografiile acestor produse cuprind date privitoare la: denumire, definiție, principii active (minimum la %), descriere, reacții de identificare, condiții de puritate, determinare cantitativă și pentru unele, doze maxime și condiții de conservare. În general, produsele oficinale sînt înzestrate cu importante proprietăți terapeutice și sînt utilizate la prepararea diferitelor forme farmaceutice în oficină, laboratoare de tehnică farmaceutică și industrie.

— Celalte produse vegetale cu proprietăți terapeutice folosite în industria farmaceutică sau sub formă de ceaiuri sînt neoficinale. Denumirea, descrierea și calitatea acestor produse sînt reglementate prin standarde de stat, norme interne sau fișe tehnice.

Controlul produselor vegetale. Se efectuează în laboratoarele întreprinderilor trustului PLAFAR, laboratoarele de controlul medicamentelor aparținînd oficiilor farmaceutice și Institutului pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice.

Analiza produselor vegetale se face conform normelor de calitate avizate de către ICSMCF.

Normele de calitate utilizate sînt: Farmacopeea Română ediția a X-a pentru produsele oficinale; Standarde tehnice de recepție pentru produsele vegetale folosite în sectoarele economiei naționale; Condiții tehnice de recepție pentru produsele vegetale prelucrate de o anumită unitate sau întreprindere; Fișe tehnice ale producătorului pentru unele produse de import care nu figurează în farmacopei.

Controlul produselor vegetale din import este efectuat numai de către ICSMCF.

Bibliografie

1. BUTNARU E. — Studiul conținutului în aflatoxine a unor produse vegetale medicamentoase și a preparatelor obținute din acestea, Teză de doctorat, I.M.F. Iași, 1988.
2. COTRĂU M. — Ecologie umană, 1988, 28, 10.

3. BENECKE R., ENNET D., FRAUENBERGER H. — *Pharmazie*, 1987, 42 (12), 869.
4. KAMAL R., MANGLA M. — *Pharmazie*, 1987, 42 (5), 356.
5. BENECKE R., BROTKA J., WIJSBEER J., FRANKE J. P., BRUINE A. P., DE ZEEUW R. A. — *Pharmazie*, 1986, 41 (7), 499.
6. KEDZIA B. — *Herba polonica*, 1985, 31 (1—2), 83.
7. KEDZIA B., GRABOWSKA H. — *Herba polonica*, 1982, 28 (1—2), 61.
8. HÄNSEL R. — Pharmazeutische Biologie-Allgemeiner Teil, Springer Verlag, Berlin, 1980.
9. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. — Farmacognozie, I.M.F. Bucureşti, vol. I 1979.
10. HEGNAUER R. — Dragoco report, 1978, 24 (10), 203
11. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U. — Farmacognozie I.M.F. Iaşi, vol. I, 1974.

2. BIOSINTEZA PRINCIPIILOR ACTIVE ÎN PLANTE

Problema biosintezei unor substanţe dotate cu acţiune terapeutică, din componenţa drogurilor vegetale, a fost pusă încă de la sfîrşitul secolului trecut de părintele farmacognoziei moderne, A. Tschirsch.

Calea de formare a acestor substanţe, care constituie principiile active ale drogurilor vegetale, a stîrnit o curiozitate legitimă din partea specialiştilor care întreprindeau studii de fitochimie. Nu numai dorinţa de a cunoaşte natura chimică a principiilor active i-a atras pe fitochimişti ci şi necesitatea de a afla soarta acestor substanţe în compoziţia produselor şi în general, a plantelor producătoare. De mult existau observaţii preţioase în legătură cu faptul că anumite substanţe din compoziţia chimică a plantelor au o „istorie" proprie, înregistrînd transformări profunde în timpul vieţii plantei.

Descoperirea tuturor transformărilor pe care o substanţă activă le suferă de la apariţia sa în metabolismul plantei şi pînă la degradarea catabolică, furnizează informaţii valoroase pentru latura practică a farmacognoziei. Necesităţile de nutriţie ale plantei în cultură, stabilirea momentului optim de recoltare a produsului vegetal, îmbunătăţirea continuă a calităţilor speciilor producătoare de droguri vegetale, constituie tot atîtea obiective pe care le urmărim în studiile de fitochimie.

Stabilirea precursorilor chimici care conduc la biosinteza principiilor active furnizează indicaţii pentru realizarea celor mai adecvate condiţii de viaţă ale plantei, pentru ajutorarea acesteia cu substanţe nutritive care favorizează formarea precursorilor.

Identificarea şi determinarea cantitativă a principiilor active de-a lungul întregii perioade de vegetaţie a plantei, conduc la aflarea timpului, sau a fazei de dezvoltare, în care biosinteza lor înregistrează valorile maxime. Acest fapt dă posibilitatea elaborării celor mai eficiente măsuri privind recoltarea produselor vegetale.

În sfîrşit, cunoscînd căile de formare a principiilor active, dar şi procesele chimice care conduc la degradarea lor în metabolismul general al plantei, dau posibilitatea elaborării unor măsuri organizatorice pentru ca, în timpul conservării, calitatea produselor vegetale să rămînă la valori cît mai înalte.

Toate acestea, pe lîngă studiile de biochimie pură, au făcut ca la ora actuală să se cunoască, cu suficientă certitudine, căile de fromare a multora dintre principiile active sau grupuri de principii active, ca parte integrantă a metabolismului vegetal.

Datele obţinute s-au dovedit de o importanţă covîrşitoare atît pentru fundamentarea teoretică a farmacognoziei moderne, cît şi pentru practica farmacognostică. Pe baza acestor date au rezultat nenumărate aplicaţii practice privind îmbunătăţirea calităţii produselor vegetale sau obţinerea principiilor active ca substanţe medicamentoase în stare pură. De asemenea, una din disciplinele care au avut de beneficiat, în cea mai mare măsură, de pe urma studiilor de biochimie vegetală a fost chemotaxonomia.

Ramură recentă a sistematicii vegetale, chemotaxonomia dă posibilitatea, pe baza determinării caracterelor biochimice şi a liniilor predominante de metabolism, de a obţine informaţii preţioase privind descoperirea de noi plante dotate cu activitate terapeutică importantă sau necesare industriei de medicamente, ca materie primă.

Cunoscînd o serie de mecanisme biochimice prin care se ajunge la principii active, sau care permit transformarea comodă a unor substanţe greu de atacat prin mijloacele chimiei clasice, a căpătat tot mai multă importanţă, în ultimul timp, capacitatea biosintetizantă a microorganismelor. Este suficient să amintim despre încercările din anii de după război, în legătură cu prepararea în mediu fermentativ a alcaloizilor din cornul de secară sau despre transformarea unor steroizi vegetali în hormoni, cu ajutorul microorganismelor (bacterii sau ciuperci).

Iată deci rezultatele la care au condus descoperirile privind biosinteza substanţelor de origine vegetală, importanţa lor practică pentru producţia de medicamente şi de aici, modul cum au îmbogăţit ele conţinutul farmacognoziei.

După cum farmacognozie clasică („materia medica") se baza exclusiv pe morfologia şi anatomia vegetală, farmacognozia modernă nu mai poate fi înţeleasă fără aportul substanţial al biochimiei vegetale, accentuăm, încă odată, atît pentru fundamentarea teoretică cît şi pentru aplicabilitatea sa.

Noţiunea de metabolism vegetal. Prin metabolism vegetal nu înţelegem neapărat o entitate precis delimitată ci, mai curînd, un anumit domeniu din intimitatea materiei vii, macroscopic reprezentată prin organismele vii. Metabolismul reprezintă modul de existenţă al materiei vii, fiind guvernat de legi generale, valabile în totalitate şi nediferenţiate petru ceea ce în mod obişnuit considerăm şi împărţim în regnul animal şi cel vegetal.

Este foarte drept că plantele se deosebesc profund şi caracteristic de organismele animale, îndeosebi în cadrul unităţilor lor sistematice extreme, cel mai mult evoluate, dar aceasta nu are o prea mare însemnătate din punct de vedere al metabolismului. Legile generale care stau la baza acestuia nu neagă existenţa aspectelor specifice rezultate în urma procesului de evoluţie, după cum aspectele specifice, pentru unităţi sistematice, cît de mari sau oricît de mici, nu sînt posibile decît în cadrul legilor generale.

Organismele vii sînt formate din celule, celulele din membrană, protoplasmă şi nucleu, şi în acest cadru structural se desfăşoară fenomenul viaţă, ca urmare a metabolismului. Acesta constă, în primul rînd, din transformările principiilor imediate, protide, glucide şi lipide.

În definitiv, cele trei grupe de substanţe de bază ale materiei vii reprezintă noţiuni cvaziartificial şi didactic alcătuite, pentru că, în cadru

metabolismului şi al structurilor celulare, ele nu sînt absolut compartimentate.

O noţiune, după părerea noastră tot aşa de didactică constituită, este cea de „metabolism secundar", dar care din punct de vedere practic, pentru o mai lesnicioasă înţelegere a secvenţelor metabolismului ca şi al modalităţii de reprezentare a sa, este de o mare utilitate.

În sfîrşit, deoarece unitatea metabolismului, concomitent şi în toate compartimentele sale, nu poate fi în mod global reprezentată, sîntem siliţi a recurge la reprezentări grafice — sub formă de scheme sau succesiuni de formule chimice — pentru a înţelege sau demonstra desfăşurarea metabolismului. În această idee, redăm alăturat (fig. 1), spre a delimita ceea ce înţelegem prin metabolism vegetal, schema elaborată de P. Sitte.

Vorbind, în general, de metabolismul vegetal ne gîndim, în primul rînd, la plantele cu clorofilă (autotrofe), dar regnul vegetal cuprinde şi numeroase plante heterotrofe, unele din ele preţioase producătoare de principii active. Deoarece însă, astfel de substanţe sînt cel mai adesea componente ale unor secvenţe metabolice existente atît în cadrul metabolismului plantelor autotrofe cît şi al celor heterotrofe, nu vom face distincţie, din acest pucnt de vedere, între cele două tipuri de plante. De altfel, astfel de plante se diferenţiază între ele, în esenţă, după natura materiei prime pe care o prelucrează în vederea satisfacerii necesităţilor lor metabolice.

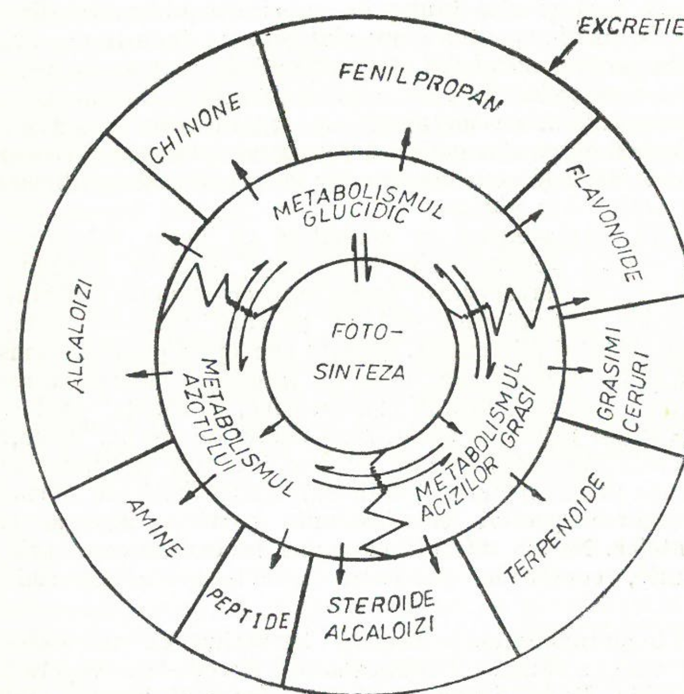


Fig. 1. — Schema metabolismului plantelor

Plantele autotrofe folosesc materie anorganică, sub formă de dioxid de carbon şi apă, pe care le transformă în substanţe organice necesare metabolismului, pe cînd cele heterotrofe folosesc materia organică formată prin descompunerea altor organisme vii, după ce au murit. Astfel de organisme moarte pot fi atît plante cît şi animale.

Rezultă deci că, în ultimă instanţă, originea oricărei substanţe organice naturale, se raportează la sinteza primară a plantelor autotrofe, singurele care au capacitatea de a realiza transformarea dioxidului de carbon şi a apei în compuşi organici.

Capacitatea celulei care se hrăneşte autotrof este deosebit de mare în privinţa posibilităţilor de prelucrare biochimică, deoarece în anumite condiţii celulele autotrofe se pot hrăni şi heterotrof. În culturile de ţesuturi sau de celule, fragmente de organe din plantele autotrofe trăiesc şi proliferează pe medii sintetice, cu componenţă organică şi în absenţa clorofilei.

Mai simplă şi mai puţin evoluată funcţional decît celula animală, celula vegetală are, în schimb, o remarcabilă capacitate biosintetizantă. În lumea plantelor, nu sînt rare cazurile cînd producerea unui anumit metabolit de către ţesuturile acestora are loc cu randamente foarte înalte. Multe sectoare de producţie îşi datorează existenţa tocmai capacităţii biosintetizante deosebite a celulei vegetale. Dacă organismele animale sînt furnizoare, în primul rînd, de substanţă proteică şi în mai mică măsură de lipide, organismele vegetale excelează ca furnizoare de glucide şi lipide şi nu rareori anumite categorii de materiale vegetale sînt utilizate şi ca masă proteică (drojdiile, soia, furajele proteice etc.). Tot atît de importante sînt însă şi alte grupe de substanţe obişnuite din plante şi printre care cele medicamentoase nu sînt plasate tocmai pe ultimul loc.

Principiile active, metaboliţi. O problemă la care se va reveni adeseori este aceea a considerării unor substanţe active farmacodinamic, larg utilizate în terapeutică, ca metaboliţi ai organismelor vegetale, sau mai corect spus desprinderea din cadrul lor natural, al metabolismului vegetal, a anumitor metaboliţi şi considerarea lor ca o categorie artificial alcătuită, a principiilor active din plante.

În practica farmaceutică se consideră că unele substanţe medicamentoase de origine vegetală sînt substanţe specifice anumitor plante, categorii chimice bine structurate (substanţe cu structură antrachinonică, alcaloizi, glicozide cardiotonice etc) şi pe care plantele le sintetizează aproape în mod cu totul diferenţiat. Această concepţie greşită a existat chiar şi în botanică şi în lucrările mai vechi nu rareori se citează ca un caracter specific, al unei anumite unităţi sistematice, existenţa unei substanţe care este totodată şi principiu activ. Abia destul de recent, biochimia vegetală şi îndeosebi chemotaxonomia au pus lucrurile la punct arătînd că aceste substanţe principii active erau substanţe fiziologic normale în organismul speciilor respective şi nicidecum particularităţi al căror rost nu putea fi înţeles. Ne-am referi la exemplul berberinei care, prin culoarea sa galbenă aurie, constituie elementul caracteristic al speciei Berberis vulgaris.

Astăzi, chemotaxonomia consideră berberina ca un caracter biochimic şi din vechea familie *Ranunculaceae*, sistematica vegetală actuală a desprins familia *Berberidaceae*, pe baza existenţei într-un număr mare de specii, filogenetic înrudite, a berberinei.

Exemple de acest fel sînt numeroase şi s-au înmulţit atunci cînd studiile de fitochimie au căutat să scoată în evidenţă rolul pe care unele substanţe, farmacodinamic active, îl au în organismul vegetal producător. Nu s-a obţinut un răspuns la toate întrebările puse, dar s-au clarificat foarte multe lucruri necunoscute sau foarte confuze, în trecut. Mai mult, după ce unele mecanisme biochimice au fost bine cunoscute în domeniul plantelor, prin extrapolare s-a constatat că, cel puţin în linii mari, ele se desfăşoară după acelaşi sistem şi în organismele animale.

Sistemul de oxido-reducere celulară la care iau parte flavonoidele şi acidul ascorbic şi care a fost pus în evidenţă mai întîi în plante de către Szentgyörgyi, se petrece în mod aproape identic şi în celula animală, în cadrul relaţiei biochimice vitamină P-vitamină C.

Din exemplele expuse se poate trage o concluzie în legătură cu relaţia dintre cele două categorii, principiu activ metabolit vegetal $\longleftrightarrow$ principiu activ farmacodinamic faţă de organismul animal. În unele cazuri activitatea sau rolul metabolic al substanţei considerate poate să fie aceeaşi şi în organismul animal şi cel vegetal. Este cazul flavonelor care cel puţin în mecanismele de oxido-reducere celulară par să se comporte asemănător în cele două regnuri. În mod analog poate fi considerat acidul ascorbic.

De cele mai multe ori însă „principiile active" din plante au un anumit rol în organismul vegetal (şi care cel mai frecvent nu este încă bine sau chiar deloc cunoscut) pe cînd acţiunea farmacodinamică se referă la mecanisme biochimice cu totul diferite. Se explică acest lucru prin faptul că în organismul animal aceste principii active acţionează asupra unor sisteme care nu există sau nu au un corespondent în organismul vegetal aşa cum ar fi, bună oară, sistemul nervos. La ora actuală, se cunosc o serie de substanţe, utilizate în terapeutică, care au proprietatea de a activa ca neurotransmiţători la nivelul unor receptori ai organismului animal, prin proprietăţile lor de liganzi, dar fără a se cunoaşte o calitate cît de cît asemănătoare în organismul plantei.

În legătură cu această problemă există un lucru care ar putea să pară încă hazardat, dar care, totuşi, nu trebuie să scape atenţiei. Este vorba de folosirea organismelor vegetale (cu toată nepotrivirea lor morfofiziologică cu cea a animalelor) ca teste pentru determinarea unor acţiuni farmacodinamice pentru caracterizarea sau dozarea medicamentelor. Au fost puse deja la punct metode pentru determinarea activităţii antimitotice a medicamentelor, folosind ca test celula vegetală, pentru testarea substanţelor analgezice, a unor tenside, pentru stabilirea unei anumite toxicităţi, înainte ca aceasta să fie determinată pe animal.

Atît timp cît aceste metode se referă la anumite legi generale ale materiei vii, cum ar fi influenţarea mitozei în cazul substanţelor antimitotice, celula vegetală poate fi utilizată în mai mare măsură, în cercetările de farmacodinamie, cel puţin ca sistem de preselecţie al substanţelor medicamentoase. În acest sens, culturile de ţesuturi şi celule vegetale pot să joace un rol important în farmacodinamia viitoare. Deysson a recomandat, la un moment dat, ca orice substanţă medicamentoasă să fie testată pe celula vegetală, înaintea încercărilor pe animale de laborator.

Ordinea formării şi locul ocupat de diversele grupe de principii active în metabolismul vegetal

Considerînd ca un schelet al metabolimului vegetal secvenţa *Ciclul fotosintezei* → *Acidul piruvic* → *Acetil-coenzima A* → *Ciclul Krebs*, se poate încerca o ierarhizare a diferitelor grupuri de substanţe fiziologic active în biochimismul plantelor. Ţinînd cont de modul de biosinteză al diferitelor grupuri de substanţe de origine vegetală, aşa cum sînt cunoscute în prezent, se poate imagina o astfel de schemă, teoretic, dar numai pentru înţelegerea didactică a apariţiei diferitelor grupuri de substanţe. Aşa cum s-a mai arătat, în realitate nu există o stratificare categorică a diferitelor procese biochimice, ci ele se desfăşoară concomitent şi pe toate etajele metabolismului, conform necesităţilor fiziologice ale plantei.

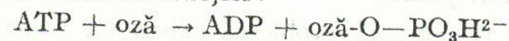
Totuşi, pentru justificarea ordinei în care vor fi prezentate biosintezele diferitelor grupuri de principii active, redăm schema din figura 2.

2.1. Biosinteza unor glucide rezultate din procesul de fotosinteză

2.1.1. Biosinteza ozelor simple

Oza principală, rezultată din reacţiile ciclului fotosintezei este fructoza, sub forma esterului său 6-fosforic (esterul Neuberg). Aceasta este utilizată în metabolismul plantei, ca materie primă pentru sinteza altor glucide necesare proceselor sale fiziologice. Ea poate fi convertită în alte hexoze, unele din ele larg răspîndite în plante altele, dimpotrivă, strict specifice unor taxoni vegetali. Ea poate fi degradată la oze mai simple sau, din contră, poate servi la sinteza poliholozidelor şi a coloizilor ozogeni.

Oricare ar fi însă reacţia la care iau parte, atît fructoza cît şi alte oze, acestea sînt mai întîi activate sub formă de esteri fosforici. Este cunoscut că agentul de fosforilare este acelaşi ATP care îşi schimbă unul din radicalii fosforil conform reacţiei:

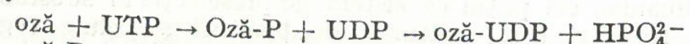


$$ATP + oză \rightarrow ADP + oză\text{-}O-PO_3H^{2-}$$

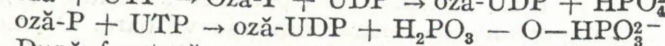
Ca să fie posibile reacţiile amintite mai este nevoie ca ozele, astfel fosforilate, să fie transportate de pe un substrat pe altul pentru a fi puse în contact cu enzime, mai mult sau mai puţin specifice, care catalizează reacţiile respective. Transportul lor este favorizat de combinaţia cu unele nucleotide, dintre care cel mai frecvent întîlnit în metabolismul glucidic, este uridindifosfonucleotidul (UDP).

Se cunosc însă combinaţii şi cu alte nucleotide ca acizii adenozindifosforic, guanozindifosforic, citidindifosforic.

Pentru formarea combinaţiilor nucleotidice ozele pot fi angajate fie ca atare, fie sub formă fosforilată. Cînd oza simplă intră în combinaţie, are loc mai întîi fosforilarea sub acţiunea UTP, conform schemei de mai jos:



$$oză + UTP \rightarrow Oză\text{-}P + UDP \rightarrow oză\text{-}UDP + HPO_4^{2-}$$



$$oză\text{-}P + UTP \rightarrow oză\text{-}UDP + H_2PO_3 - O-HPO_3^{2-}$$

După fructoză, oza cea mai larg răspîndită şi tot atît de utilizată şi în alte reacţii metabolice ale organismului vegetal, este glucoza. Aceasta

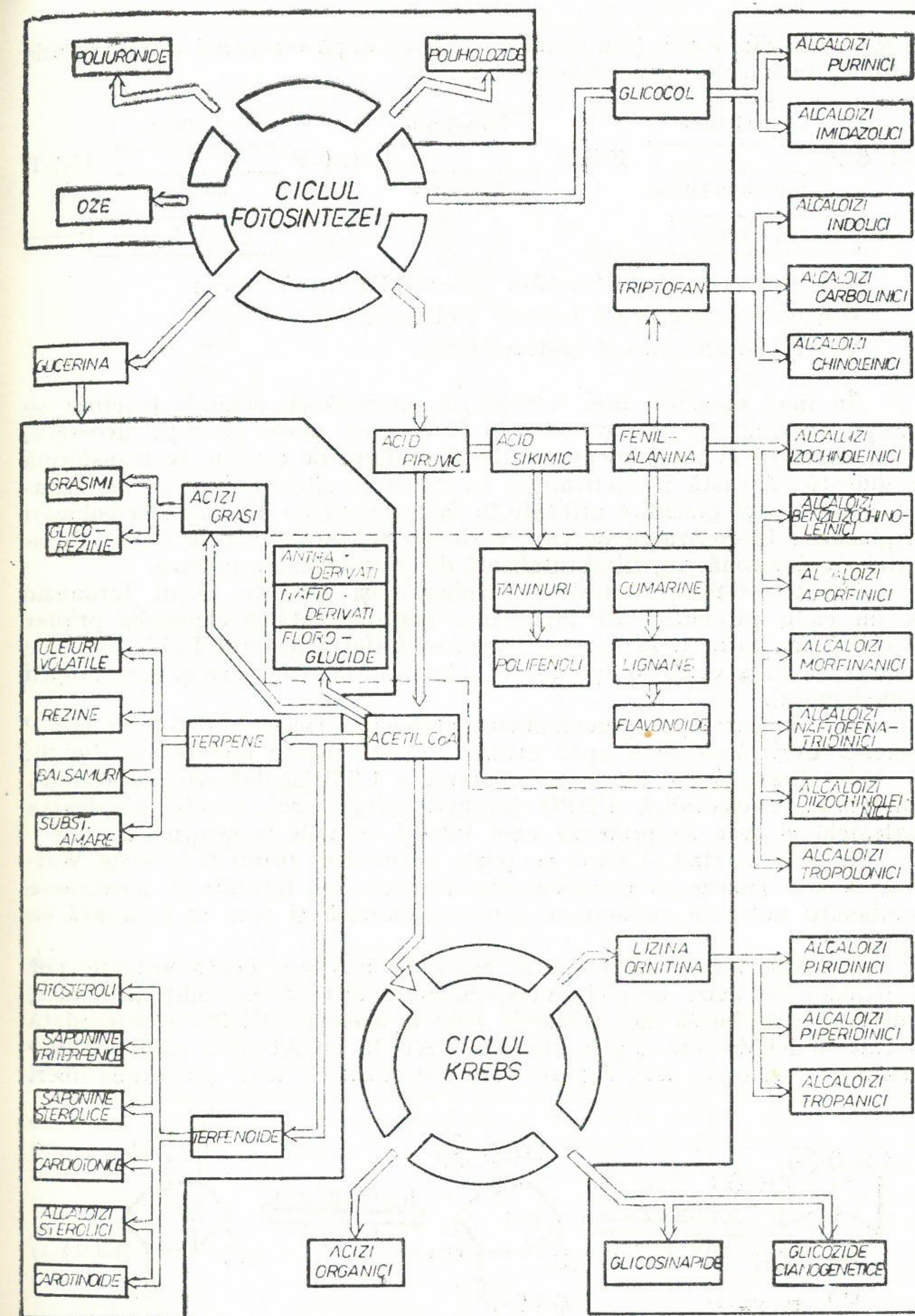
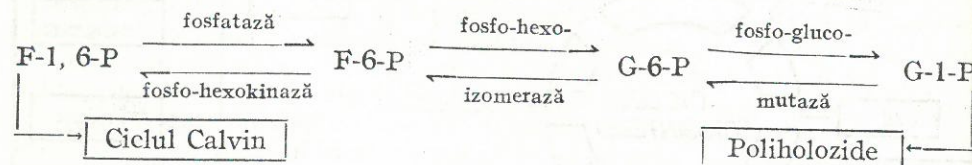


Fig. 2 — Biosinteza unor principii active

se formează din F-6-P (din ciclul lui Calvin) după o schemă care cuprinde lanţul principalelor hexoze fosforilate.



F-1, 6-P : 1,6-difosfo-fructoză (esterul Harden-Young);
G-6-P : 6-fosfo-glucoză (esterul Robinson);
G-1-P : 1-fosfo-glucoză (esterul Cori).

În mod obişnuit, deşi serveşte ca monedă de schimb, fructoza se găseşte în cantităţi relativ mici în plante, cu unele excepţii, deoarece, odată formată în procesul asimilaţiei dioxidului de carbon se transformă în glucoză. Această izomerizare a fructozei în glucoză face ca majoritatea substanţelor glucidice utilizate în farmacie să fie derivaţi sau polimeri ai glucozei. Izomerizarea de care vorbeam se produce între esterii 6-fosforici ai celor două oze, fiind catalizată de o fosfohexoizomerază.

Fructozo-6-fosfatul (esterul Neuberg) îşi lărgeşte ciclul furanozic la un ciclu piranozic, cu înglobarea concomitentă a alcoolului primar în ciclul nou format. Ia naştere glucozo-6-fosfatul (esterul Robinson) care comutează linia cetozelor pe cea a aldozelor, mai reactive şi mai proprii organismului.

Mai departe, fosfoglucomutaza catalizează trecerea G-6-P în G-1-P (esterul Cori) care este apoi utilizat în alte reacţii metabolice. (fig. 3).

În sfîrşit, G-1-P formează în prezenţa UTP (acidul uridintrifosforic) combinaţia nucleotidică UDPG (uridindifosfoglucoza), combinaţie foarte maleabilă şi care se pretează unei întregi serii de transformări.

În primul rînd, UDPG se poate epimeriza, printr-o inversie Walden, la alte hexoze ca galactoza sau manoza, oze întîlnite în numeroase combinaţii naturale cu acţiune farmacodinamică şi care se formează ca în fig. 4.

Tot sub formă nucleotidică, ozele de mai sus, odată formate, pot fi oxidate la acizi uronici corespunzători, atît de răspîndiţi în plante, îndeosebi sub formă de polimeri. Pentru aceasta, UDPG este oxidată de către o dehidrogenază şi în prezenţa NAD, la un AUDPG (acid UDPG-glucuronic) şi care, mai departe este hidrolizat la acid glucuronic liber,

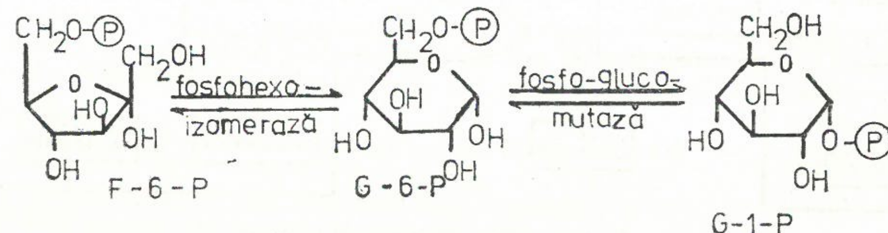


Fig. 3. — Formarea glucidelor

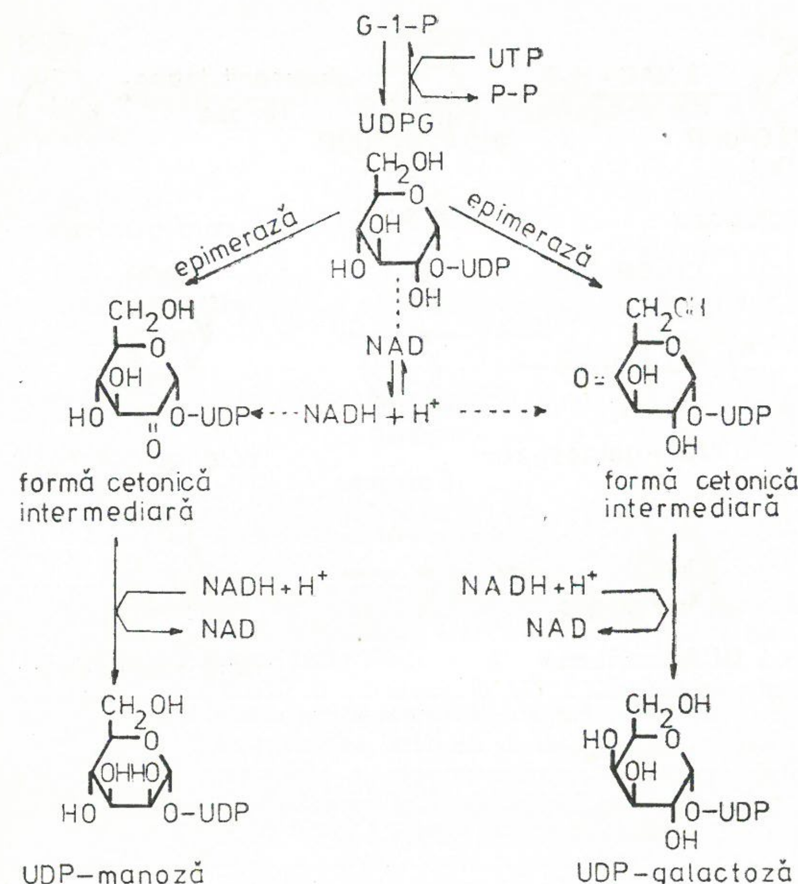


Fig. 4. — Convertirea glucozei în manoză şi galactoză

de către o glucuroniltransferază. De aceeaşi manieră se va forma şi acidul galacturonic sau manuronic (fig. 5.).

În sfîrşit, cei trei acizi uronici pot, sub acţiunea unei enzime decarboxilante să-şi reducă molecula cu un atom de carbon, trecînd în pentozele corespunzătoare (fig. 6).

Importante pentru terapeutică sînt şi unele metil-pentoze prin faptul că le întîlnim atît în structura unor glicozide, foarte active, cît şi în compoziţia macromoleculelor care sînt coloizii ozogeni şi glicorezinele. Ne referim în primul rînd la ramnoză şi fucoză, ca fiind mai des întîlnite.

Ramnoza se formează prin reducerea oxidrilului de la C6, ceea ce justifică mai bine considerarea sa ca o desoxihexoză decît o metilpentoză. În primul rînd, se produce dezoxigenarea alcoolului primar de la C6 al UDP-glucozei, concomitent cu dehidrogenarea oxidrilului de la C4. Se formează deci ca intermediar, sub acţiunea NAD, o desoxicetohexoză (fig. 7). Prin hidrogenarea funcţiei cetonice şi inversia stereoizomeriei la carbonii C3 şi C5 se obţine, în final, ramnoza (W.Z. Hassid, 1967).

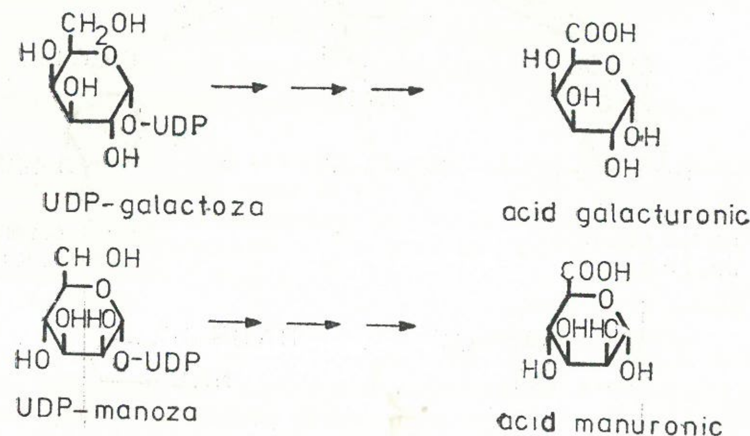


Fig. 5. — Formarea acizilor uronici

Fig. 6. — Formarea dezoxihexozelor

Fig. 7. — Biosinteza ramnozei

Fucoza, foarte răspîndită în poliuronidele algelor brune se formează aproximativ după același mecanism. GDP-manoza, formată din UDPG, trece prin aceleași forme intermediare de desoxihexoză și cetohexoză care, în urma hidrogenării și inversiei la C3 și C5, conduce la GDP-L-fucoză (guanozindifosfofucoză).

Oricare ar fi transformarea, trebuie să menționăm că reacțiile descrise mai sus sînt reversibile și stoechiometrice, echilibrul realizîndu-se conform legii maselor. Îndeosebi șirul de reacții prezentate la formarea acidului corismic poate fi luată ca bază a acestui sistem. Pe măsură ce

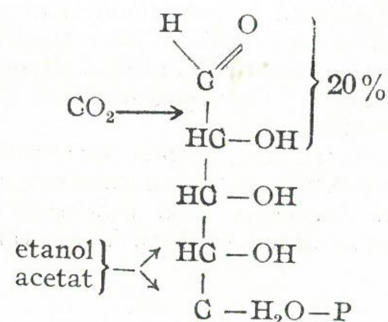
Fig. 8. — Biosinteza fucozei

G-1-P este consumată în sinteza altor oze, o cantitate echivalentă de G-6-P, respectiv F-6-P din F-1, 6-P, sînt transformate pentru restabilirea echilibrului. Atît timp cît ciclul fotosintezei funcţionează, prin formarea F-1, 6-P va fi alimentată şi rezerva de G-1-P. În acest fel planta îşi poate sintetiza tipurile şi cantităţile necesare de oze, atît pentru diverse procese fiziologice cît şi pentru depunerile de rezervă. Astfel, în timpul activităţilor fiziologice intense (dezvoltare, înflorire, procesele sexuale) se vor sintetiza mai ales oze şi oligozide simple, pe cînd spre sfîrşitul fructificării, sau în general al perioadei de vegetaţie, se vor depune macromolecule ozidice, în organele de rezervă.

În afara acestui sistem, organismele vii, atît animale cît şi vegetale, folosesc şi alte sisteme metabolice pentru biosinteza îndeosebi a pentozelor (vezi ciclul citratului şi al glioxilatului).

Clostridium kluyveri sintetizează însă oze din etanol, acetat şi bicarbonat (respectiv CO_2).

Riboza, pentoză atît de esenţial necesară pentru structura materiei vii se formează pe această cale. În biosinteza acesteia atomii de carbon C4 şi C5 provin exclusiv din etalnol şi acetat, C3 aproape 100% din CO_2, iar C1 şi C2 20% din CO_2. Acest sistem exclude formarea ribozei prin participarea citratului şi glioxilatului (K. Decker şi col., 1966).



2.1.2. Biosinteza ozidelor

Se numesc ozide combinaţiile glicozidice rezultate din legarea eterică, prin intermediul oxidrilului glicozidic, a două sau mai multe molecule de oză. Cînd numărul ozelor creşte foarte mult în structura polimerului, macromoleculele formate capătă proprietăţi coloidale şi se numesc coloizi ozogeni. Schematic, în fig. 9 este redată filogenia glucidelor, în scopul unei imagini mai clare a capitolelor ce urmează.

Cele mai simple ozide sînt, deci, diholozidele care pot să fie omogene sau mixte. Printre cele mai răspîndite diholozide omogene se numără maltoza, celobioza, genţiobioza, trehaloza, care se pot forma, ca şi cele mixte, de altfel, cel puţin în trei moduri diferite, după forma ozelor care se condensează.

a. Dintr-o oză fosforilată şi una nefosforilată sub acţiunea unei ozid-fosforilaze: (fig. 10).

Legătura glicozidică se stabileşte, în acest caz, în poziţiile 1—4.

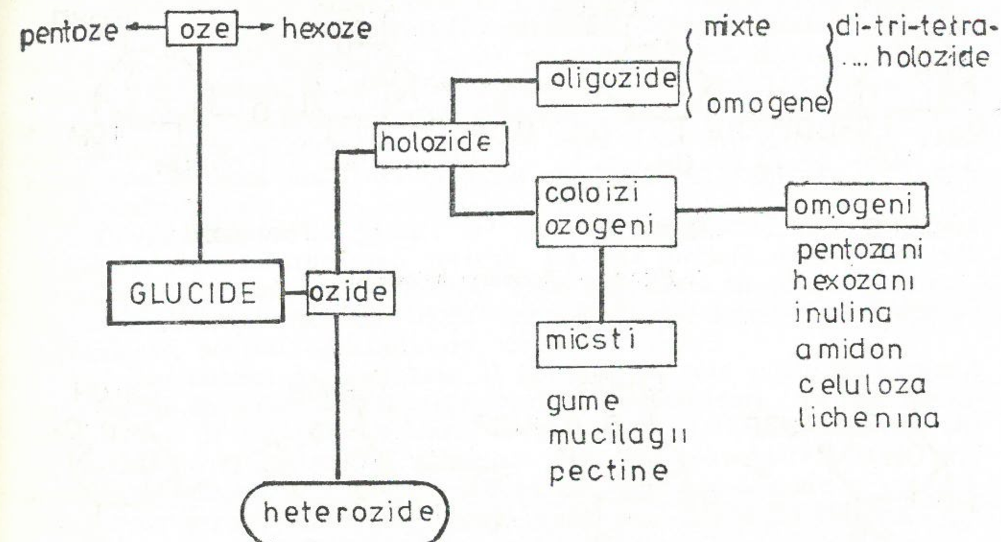


Fig. 9. — Clasificarea glucidelor

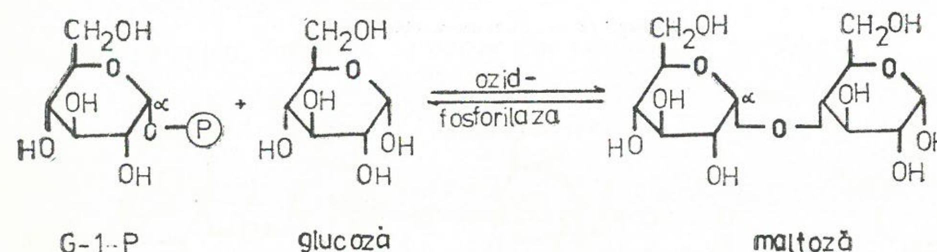


Fig. 10. — Formarea maltozei

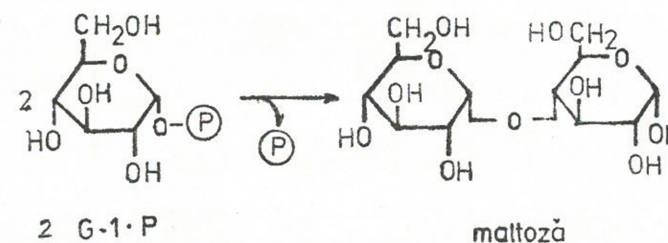


Fig. 11. — Formarea maltozei din două oze fosforilate

b. Prin cuplarea a două oze fosforilate: (fig. 11)

Maltoza reprezintă, de fapt, monomerul amidonului.

c. Dintr-o nucleotidozidă cu o oză simplă sau, asemănător cazului de mai sus, din două combinaţii nucleotidice ale aceleiaşi oze sau a unor oze diferite: (fig. 12)

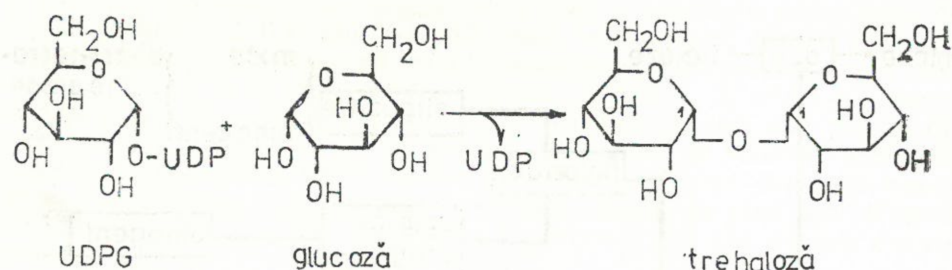


Fig. 12 — Formarea trehalozei

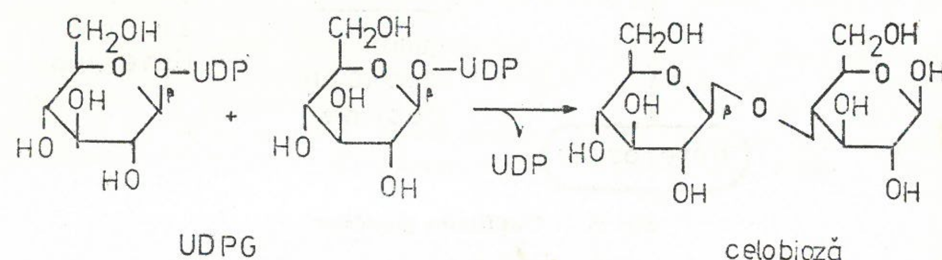


Fig. 13 — Formarea celobiozei

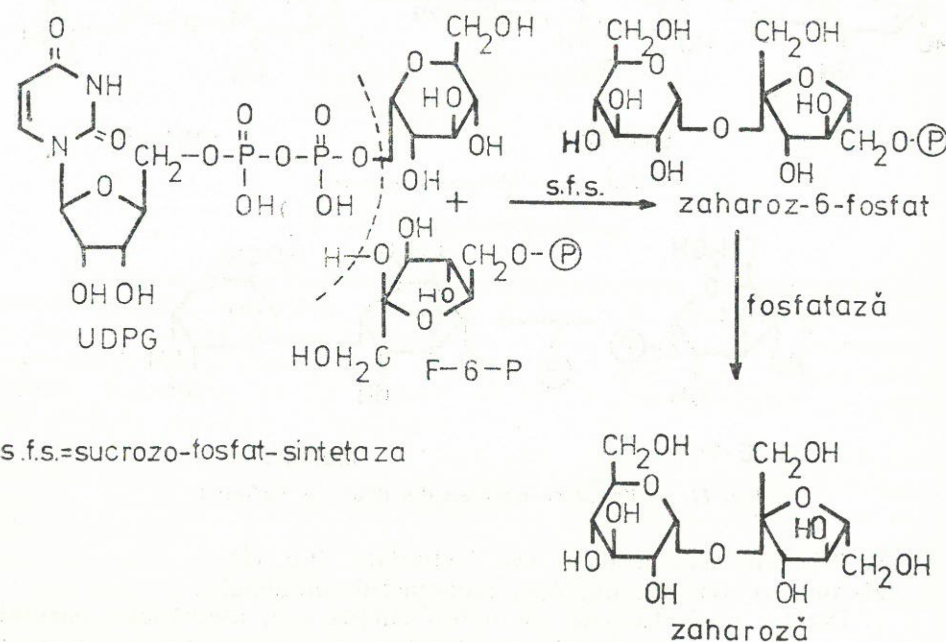


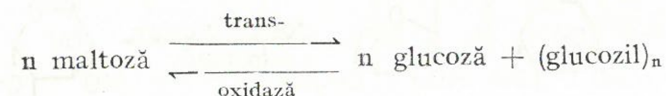
Fig. 14 — Sinteza zaharozei

Trehaloza poate fi întîlnită în glicolipidele bacilului Koch.

Mai puțin răpîndită ca celelalte diholozide omogene, trehaloza posedă cele două molecule de glucoză legate printr-o legătură diglicozidică, spre deosebire de maltoză unde legătura este monoglicozidică. Celobioza este și ea destul de răspîndită, tot ca monomer, dar de data aceasta al unei alte poliholozide și anume al celulozei. Spre deosebire de maltoză, celobioza este formată din două molecule de β-glucoză legate în 1—4, monoglicozidic.

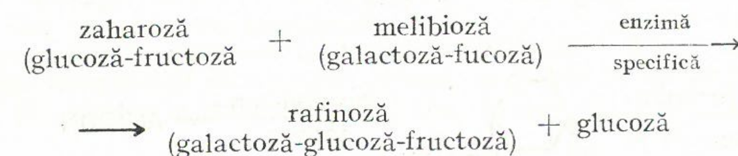
Diholozida care se găsește cel mai larg răspîndită, în stare liberă în plante, este zaharoza sau sucroza. Ea este formată dintr-o moleculă de α-glucoză și una de β-fructoză. Este sintetizată în plante prin condensarea unei molecule de UDPG cu F-6-P, sub acțiunea unei enzime glicozidante, sucrozofosfatsintetaza, conform reacției.

d. Un sistem de biosinteză al holozidelor, care poate fi comparat cu o reacție de dublu schimb, este cel de transglicozidare. Au fost identificate specii de plante superioare, ca și unele bacterii care sînt capabile să metabolizeze maltoza și zaharoza prin transglicozidare. Astfel, prin scindarea maltozei se formează, alături de ozele componente și un polizaharid cu greutate moleculară mai mult sau mai puțin ridicată:



$$\text{n maltoză} \underset{\text{oxidază}}{\overset{\text{trans-}}{\rightleftarrows}} \text{n glucoză} + (\text{glucozil})_n$$

sau, spre exemplu, formarea rafinozei din zaharoză și melibioză:

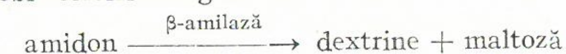


$$\underset{(\text{glucoză-fructoză})}{\text{zaharoză}} + \underset{(\text{galactoză-fucoză})}{\text{melibioză}} \xrightarrow[\text{specifică}]{\text{enzimă}}$$

$$\longrightarrow \underset{(\text{galactoză-glucoză-fructoză})}{\text{rafinoză}} + \text{glucoză}$$

De altfel, sinteza zaharozei exemplificată în schema nr. 7 reprezintă tot o reacție de transglicozidare.

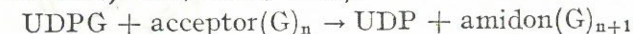
e. Diholozide, ca și alte holozide cu un număr nu prea mare de oze în moleculă, se pot forma însă și prin hidroliza enzimatică a unor poliholozide, îndeosebi coloizi ozogeni:



$$\text{amidon} \xrightarrow{\beta\text{-amilază}} \text{dextrine} + \text{maltoză}$$

2.1.3. Biosinteza amidonului

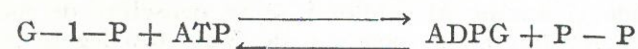
Tot printr-o reacție de transglucozidare se admite că are loc și sinteza amidonului, prin fixarea unei molecule de glucoză, activată sub formă de UDPG, la un acceptor alcătuit dintr-un polimer glucanic, de tip dextrină și care, pe această cale, fixează noi molecule de glucoză, lungind catena (M.A.R. De Fekete și col., 1960, 1961):



$$\text{UDPG} + \text{acceptor}(G)_n \rightarrow \text{UDP} + \text{amidon}(G)_{n+1}$$

UDPG^{14}C marcată, administrată plantelor de experiență, se acumulează în amidon. Un extract vegetal de UDPG formează produși poliholozidici, insolubili în apă, nehidrolizabili cu β-amilază (De Fekete, 1960).

Leloir și colaboratorii săi au stabilit că amilaz-sintetaza este aceea care dirijează formarea legăturilor α-glicozidice în 1—4. Totodată, s-a mai stabilit că un rol tot atît de important, în sinteza amidonului, îl are nu numai UDPG ci și o altă combinație nucleotidică a glucozei, ADPG (adenozindifosfoglucoza), care se formează conform reacției:



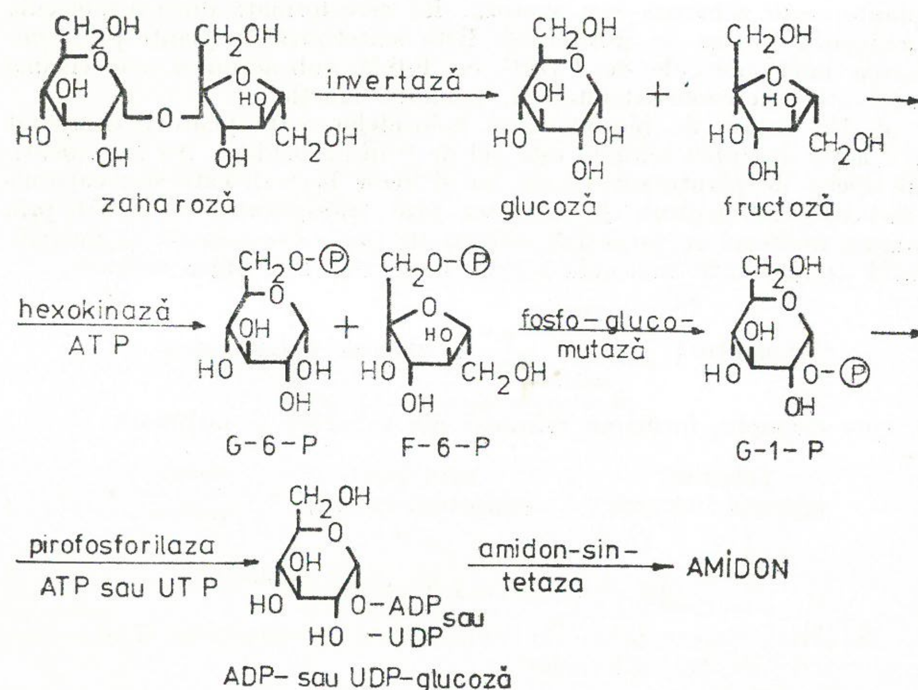
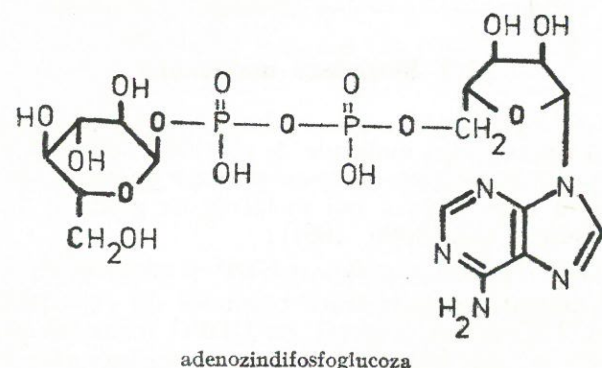


Fig. 15 — **Biosinteza amidonului din zaharoză**

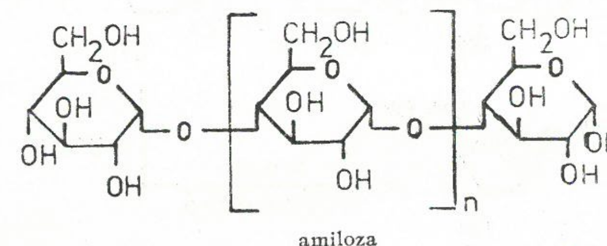


adenozindifosfoglucoza

Cum în urma procesului de fotosinteză din plante, hexozele sînt conduse pînă la stadiul de zaharoză, aceasta constituie cel mai adesea materia primă din care este biosintetizat amidonul.

Numeroase lucrări, care au folosit hexoze marcate cu ^{14}C, au fost efectuate pe grîu, porumb, orez, fasole, cartof. În procesul formării granulelor de amidon în cloroplaste, zaharolza este mai întîi scindată în ozele componente care, după fosforilare, sînt activate sub formă de UDPG sau ADPG. O amidon — sintetază le condensează apoi în macromolecule de amidon (T. Akazava, 1968) (1):

După structura amidonului ar trebuie ca formula brută să fie considerată $(C_6H_{11}O_5)n$, dar la cele două capete ale lanțului glucidic prima moleculă va poseda un OH, iar ultima moleculă un hidrogen în plus. Ca atare, cel puțin formula amilozei, care posedă o catenă lineară, ar trebui scrisă astfel:



amiloza

Se consideră totuși că monomerul amidonului, care conform structurii de mai sus este deci un policondensat (20), nu este glucoza așa cum ar părea, ci maltoza, deoarece la hidroliza sa de către β-amilază, aceasta desprinde, începînd de la capetele catenei, molecule de maltoză și nu de glucoză (T. Murata și col., 1964) (31) (fig. 16).

2.1.4. Biosinteza inulinei

Inulina este un polifructozan, tipic familiei *Compositae*. Ea se formează în plante printr-un proces de transfructozidare continuă, în care este utilizată drept precursor zaharoza. Cercetări cromatografice au arătat că în conținutul inulinei se află și un procent de 3% glucoză, ceea ce presupune că la prima reacție de transfructozidare, acceptorul fiind molecula de zaharoză, unul din capetele moleculei de inulină va fi format din glucoză. Calea metabolică de formare a inulinei ar putea fi următoarea: (fig. 17).

Numărul de molecule de fructoză poate fi atît de mare încît poate să confere inulinei o greutate moleculară de circa 5000.

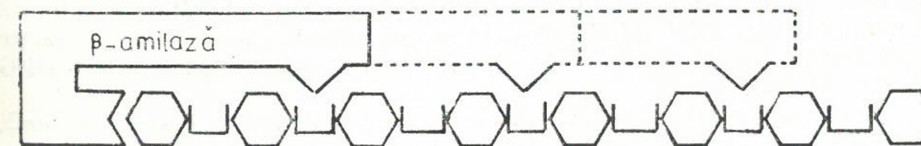


Fig. 16 — Hidroliza amilozei

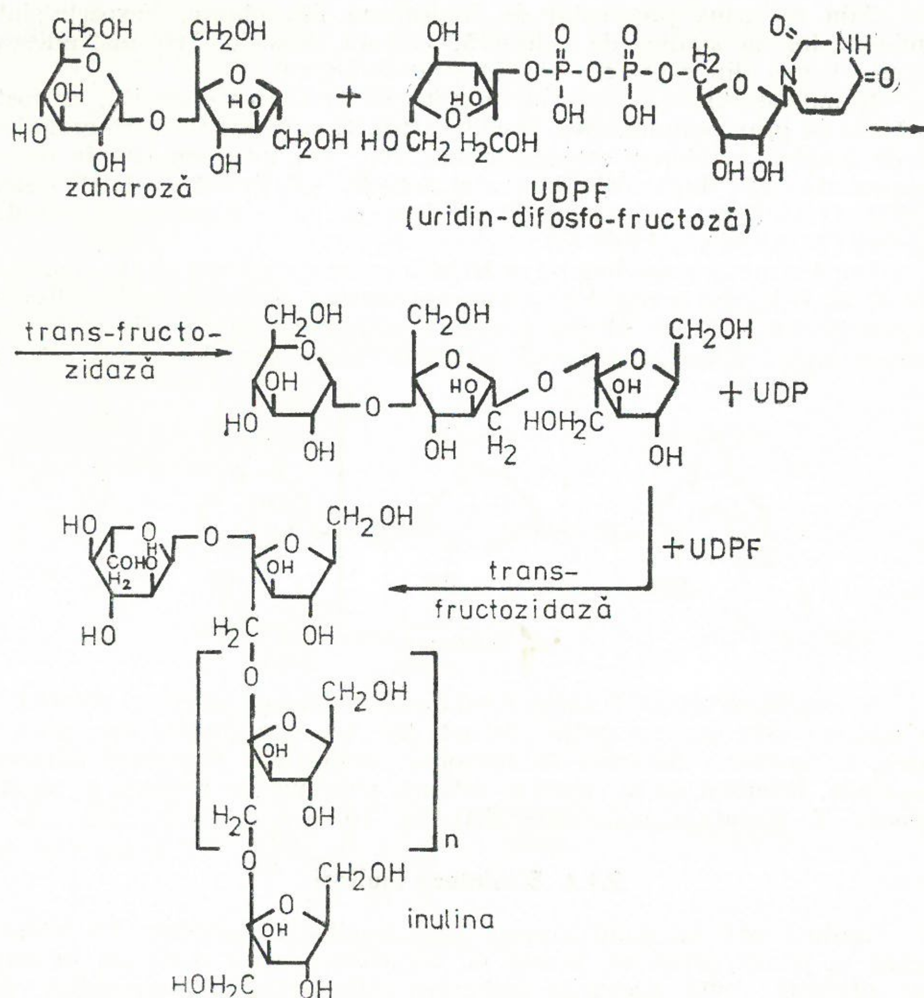


Fig. 17 — Biosinteza inulinei

2.1.5. Biosinteza celulozei

Deşi mai sînt încă o serie de neclarităţi şi biosinteza celulozei are loc conform aceluiaşi mecanism general de formare ca al celorlalte poliholozide, din preparatele de *Acetobacter xylinum* a fost izolat un complex enzimatic capabil de a transfera radicalul glucozil din UDPG pe celuloză sau polimeri mai mici (H.M. Flowers şi col., 1969). Aceiaşi reacţie poate fi catalizată pornind însă şi de la alte fosfonucleotide ca ADPG şi GDPG (guanozildifosfoglucoză).

Preparate enzimatice solubile obţinute din mazăre *(Pisum sativum)*, plantule de *P. aureus*, frunze de spanac, hrişcă, muştar, pătrunjel, lupin, conţin o pirofosforilază care formează GDPG radioactivă din G—1—P

marcată şi GTP (acid guanozintrifosforic) (M. Schramm şi col. 1957; J.R. Calvin, 1959). Molecule mici de celodextrine folosesc ca aceptor pentru gluco-piranozilul activat (3), care se leagă β-1 : 4 conducînd la macromolecule gluconice cu grad de polimerizare 6—8000.

Se poate presupune următoarea cale biosintetică:

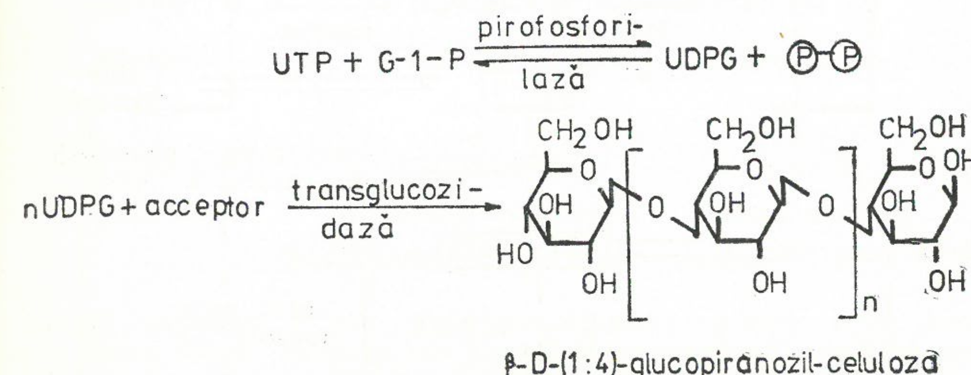


Fig. 18 — Biosinteza celulozei

2.1.6. Biosinteza poliuronidelor

Poliuronidele sînt complecşi macromoleculari de origine glucidică ce se caracterizează prin prezenţa, în molecula lor, a acizilor uronici, îndeosebi acizii galacturonic şi glucoronic. Formal sînt împărţite în gume, mucilagii şi pectine, însă această diferenţiere se face în funcţie de forma şi utilizarea lor în practică.

Structural, sînt amestecuri foarte complexe şi nu există diferenţieri esenţiale între cele trei categorii citate. Cel mai bine au fost studiate pectinele şi în general la structura lor ne vom referi.

Datorită proprietăţilor coloidale fac parte dintre coloizii ozogeni, însă aceste proprietăţi nu implică în mod obligatoriu prezenţa acizilor uronici. De aceea, unele dintre ele, ca mucilagiile, pot fi ozuronice dar tot atît de bine şi neozuronice.

De altfel, calea de biogeneză indicată demonstrează clar marea lor complexitate chimică. Sînt de fapt amestecuri de hexozani, pentozani şi glucu- sau galacturonani, la care se pot adăuga şi structuri mixte aşa cum sînt acizii pectici.

Originea lor se află tot în ciclul fotosintezei care furnizează materia primă sub formă de F—6—P (W.Z. Hassid, 1967) (5).

Acidul galacturonic se poate forma şi prin oxidarea directă a galactozei, ca atare, sau legată glicozidic la capătul unei catene glucidice, la alcoolul primar, care trece mai întîi printr-un stadiu intermediar cu structură aldehidică (J.M. Gancedo şi co.., 1966).

Folosind un preparat enzimatic galactozil-oxidazic, izolat din ciuperca *Dactylium dendroides*, au fost oxidate, ca galactozide, melibioza şi rafinoza. În felul acesta s-ar putea explica complexitatea poliuronidelor prin oxidarea

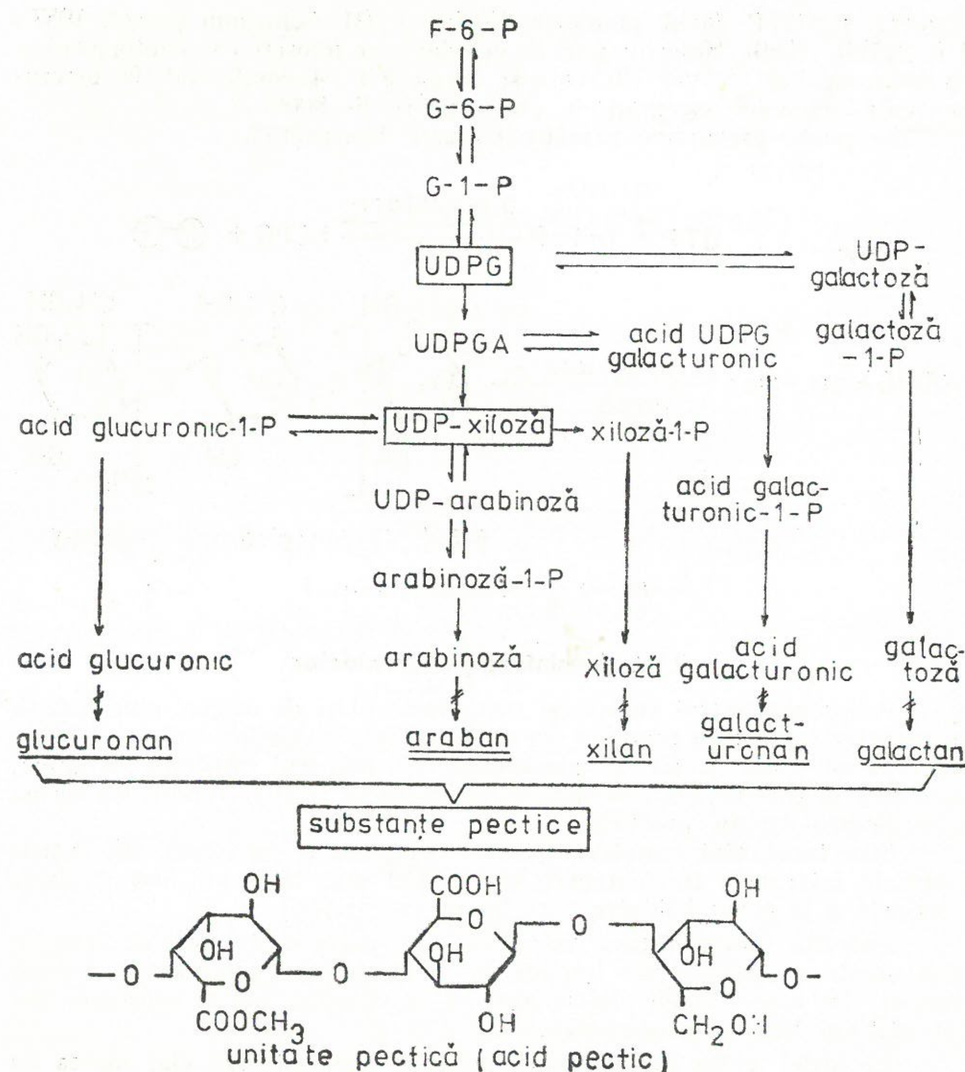


Fig. 19 — Formarea poliuronidelor (pectine)

directă a unui lanț de galactan la galacturonanul respectiv și care, prin decarboxilare, fără hidroliza corespunzătoare, să treacă într-un lanț de araban (22). (fig. 19, 21).

Kinazele și pirofosforilazele sînt prezente în țesuturile plantelor care conțin pectine, contribuind la formarea acidului galacturon-1-fosforic și care este apoi convertit în acid UDP-galacturonic. (fig. 20).

În pectina din sfecla de zahăr, acidul poligalacturonic poate fi format din patru molecule de acid galacturonic, legate într-o structură ciclică, în poziție 1 : 4 și socotită a fi sarea de calciu a acidului tetragalacturonic.

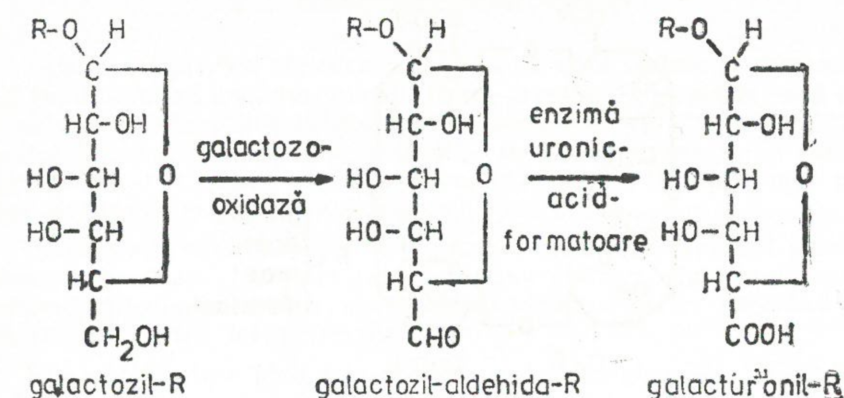


Fig. 20 — Oxidarea galactozei la acid galacturonic

Această combinație de patru molecule de acid galacturonic, poate avea unii dintre oxidrili acetilați sau glicozidați cu arabinoză, galactoză sau alte oze și poartă denumirea convențională de nucleu ozuronic.

Atît structura lineară a acidului pectic cît și cea ciclică au fost puse în evidență prin degradarea enzimatică cu ajutorul unui complex de cel

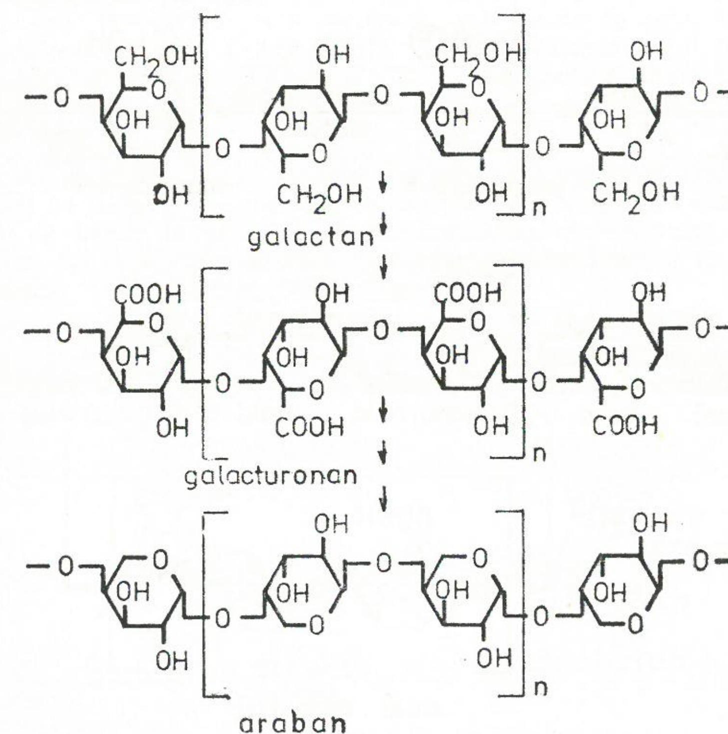
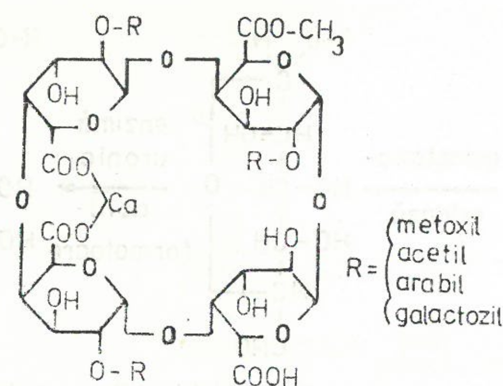


Fig. 21 — Formarea arabanului din glucoză



nucleu ozuronic

puțin două enzime: o pectinesterază, care hidrolizează grupările metil, și o poligalacturonidază, care hidrolizează legăturile glicozidice 1 : 4 ale catenei. În algele brune din genul Fucus sau Laminaria se găsește o poliuronidă denumită acid alginic și care este un polimer al acidului manuronic. Se formează prin legarea în poziția β-1 : 4 a moleculelor de acid manuronic și a 5-epimerului său, acidul guluronic. Acidul manuronic ia naștere prin oxidarea manozei sub formă de guanozinnucleozidă care este, concomitent, epimerizată la acidul guluronic:

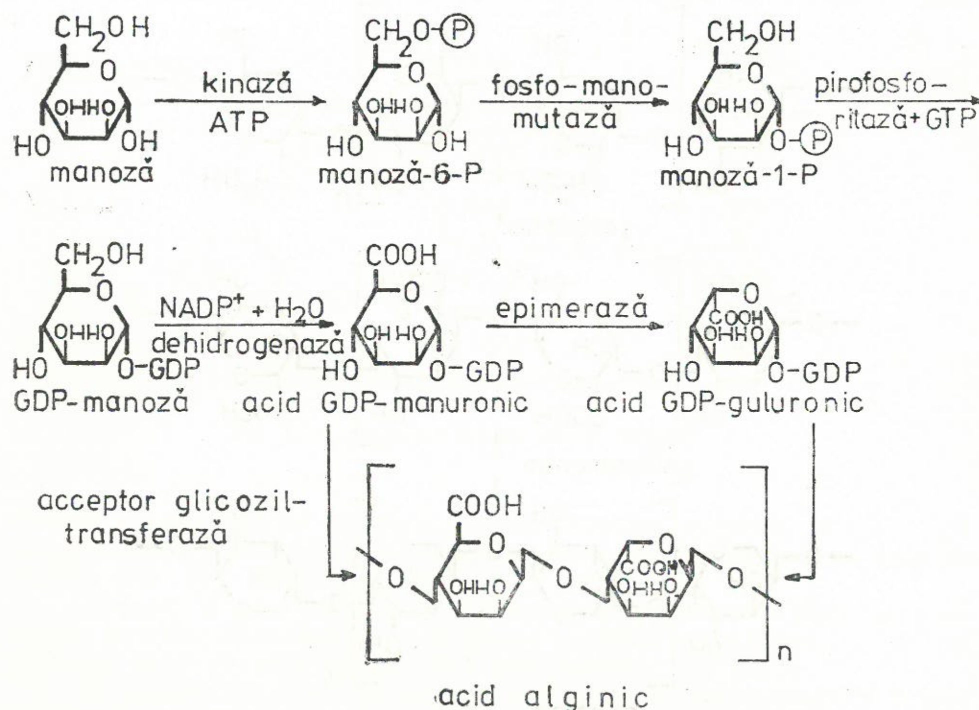


Fig. 22 — Formarea acidului alginic din manoză

2.2. Biosinteza heterozidelor

În schema privind clasificarea glucidelor erau incluse și heterozidele drept combinații cu caracter glucidic. Este drept că glicozidele, mai corect denumite heterozide, sînt substanțe care conțin în structura lor o catenă glucidică formată din una sau mai multe molecule de oze și de care este atașat, printr-o legătură glicozidică, radicalul unei alte substanțe neglucidice, denumită genină, genol sau aglicon.

Propriu zis, heterozidele sînt impropriu incluse în capitolul glucidelor deoarece majoritatea proprietăților lor fizico-chimice sînt imprimate de caracterul agliconului iar sub aspect farmacodinamic partea glucidică reprezintă tocmai partea lor nespecifică.

În esență, heterozidele sînt eteri ai oxidrilului glicozidic cu un alcool sau fenol oarecare.

Pentru biosinteza heterozidelor este nevoie, deci, în afara ozei care posedă oxidrilul glicozidic în stare liberă, și de prezența unui alt oxidril, alcoolic sau fenolic. Prin eliminarea unei molecule de apă se formează o legătură eterică, de tip special, denumită legătură glicozidică, α- sau β-, după natura oxidrilului glicozidic.

În plante, glicozidarea diferiților alcooli, în scopul detoxifierii sau pentru a înlesni transportul unor substanțe insolubile (11), se petrece tot prin intermediul procesului de transglicozidare (21). Pentru desfășurarea reacției, oza respectivă este activată sub formă de ester fosforic sau glicozilnucleotidă (F.L. Leloir, 1951). Astfel, o-aminofenolul în prezența acidului UDP-glucuronic, eliberează UDP și formează glucuronozida o-aminofenolului, prin legarea celor două molecule cu ajutorul legăturii de eter glicozidic (fig. 23, 24).

Astfel de enzime care să catalizeze glicozidarea unor alcooli alifatici sau fenoli au fost izolate din numeroase plante. Un extract enzimatic din frunzele de fasole favorizează glucuronozidarea cvercetolului (C. Marsh, 1960), iar din semințele de soia glicozidarea hidrochinonei la arbutozidă (T. Yamaha, C.E. Cardini, 1960) (fig. 25, 26).

De asemenea, după același mecanism al transglicozidării se produce și elongația catenei glucidice, acceptorul de data aceasta fiind el însuși o glicozidă (W.Z. Hassid, 1967). Așa se formează rutozidul din cvercitrozidă și UDP-glucoză.

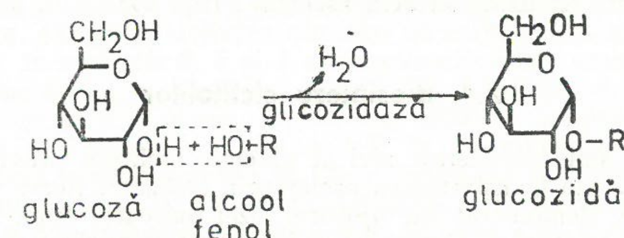


Fig. — 23 — Formarea heterozidelor (glicozidelor)

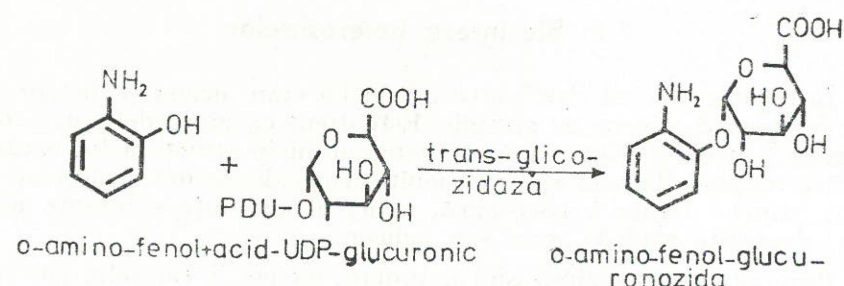


Fig. 24 — Formarea glucuronozidei amino-fenolului

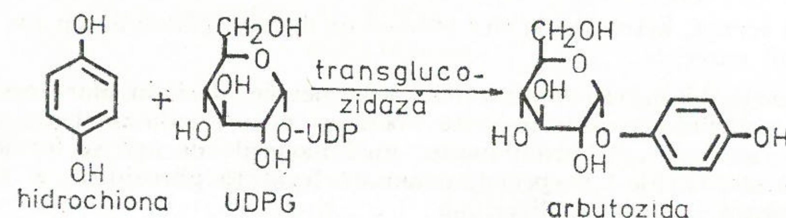


Fig. 25 — Formarea arbutozidei

2.3. Biosinteza acidului ascorbic

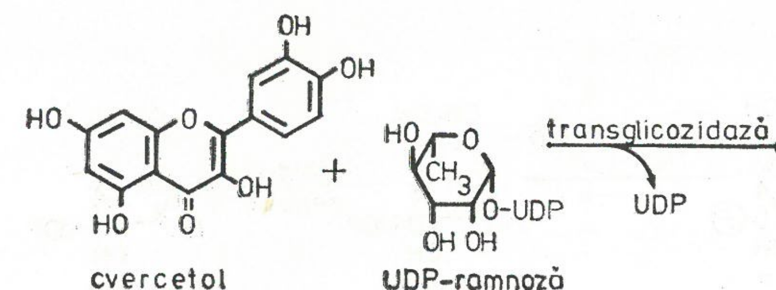
În capitolele precedente au fost expuse, în mare, reacţiile biochimice principale prin care se formează în organismul vegetal unele substanţe cu aplicabilitate în terapeutică sau în tehnica farmaceutică. Toate aceste substanţe erau de natură glucidică.

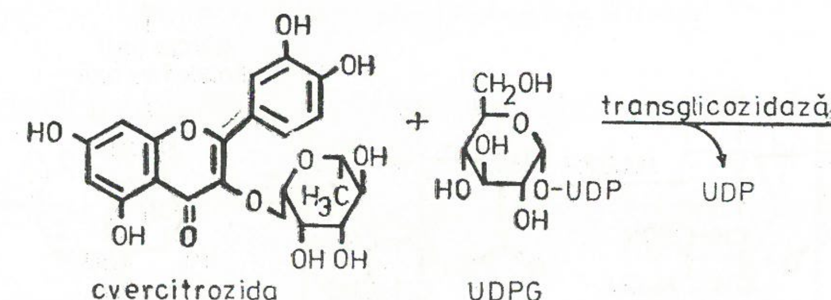
Plantele mai utilizează însă şi alţi metaboliţi care dacă nu fac parte, propriu zis, din lanţul glucidic sînt totuşi derivaţi ai acestuia, păstrează o parte din structura glucidică şi ne interesează ca principii active. Astfel considerăm acidul ascorbic şi ciclitolii.

Acidul ascorbic se formează pornind de la G—1—P care, sub formă de UDPG este oxidată la acid glucuronic iar acesta, sub acţiunea NADPH, reduce funcţia aldehidică la alcool. Acidul gulonic astfel format este oxidat în continuare cu ajutorul NAD la acid 2-oxogulonic, care se lactonizează uşor în 2-oxo-gulono-lactonă şi care printr-un proces de tautomerie enol-cetonă, este enolizată la acid ascorbic: (fig. 27).

2.4. Biosinteza ciclitolilor

Deşi nu sînt consideraţi nici ei glucide, ciclitolii provin însă ca şi acidul ascorbic din transformarea ozelor prin ciclizare. Acest mod de biosinteză a fost demonstrat cu ajutorul ozei marcate, după introducerea sa în mediul de cultură al ciupercii *Candida utilis* Experienţe asemănătoare au fost întreprinse şi pe plante superioare ca *Sinapis alba, Chrysanthe-*





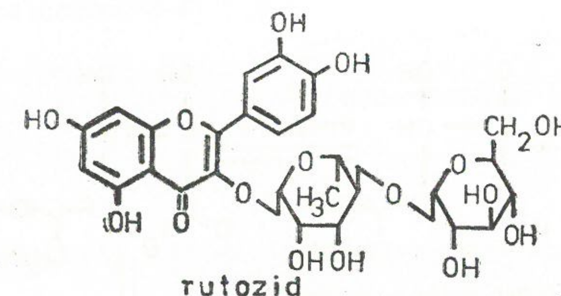


Fig. 26 — Biosinteza rutozidei

mum leucanthemum Phaseolus vulgaris, Pisum sativum. Folosind glucoza marcată ^{14}C la C1, C2 şi C6, s-a constatat, prin degradarea mezoinozitolului izolat ulterior, că radioactivitatea atomilor de carbon 1, 2 şi 6 ai glucozei se regăseşte în carbonii 6, 5 şi 1 ai mezoinozitolului, ceea ce pledează pentru un mecanism de ciclizare directă (H. Kindl şi col., 1965).

Eisenberg (M.W. Loewus, F. Loewus, 1973) a propus un mecanism de conversie enzimatică a D-glucozo-6-P în 1-L-mioinozitol-6-P, în care NAD^+ mediază oxido-reducerea la C5 al D-glucozo-6-P prin condensarea unui aldol intern al C1 cu C6. Se formează în acest fel un presupus prim intermediar şi a unei 5-ceto-D-glucozo-6-P. În orice caz, detectarea acestor compuşi intermediari este foarte dificilă (fig. 28).

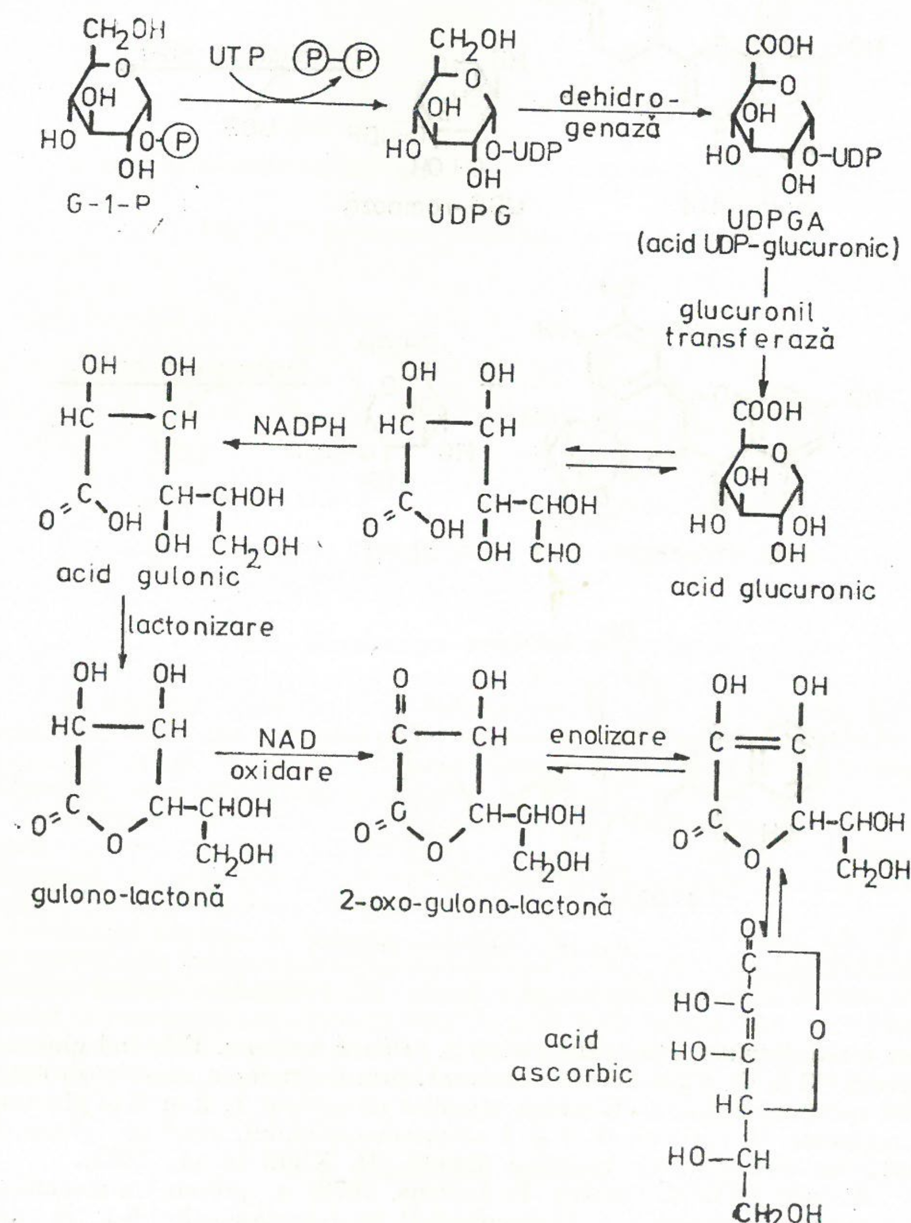


Fig. 27 — Biosinteza acidului ascorbic din glucoză

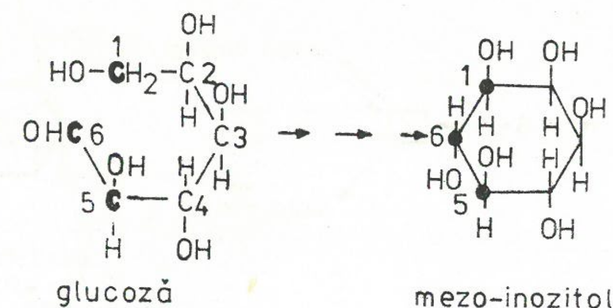


Fig. 28 — Ciclizarea directă a glucozei cu m-inozitol

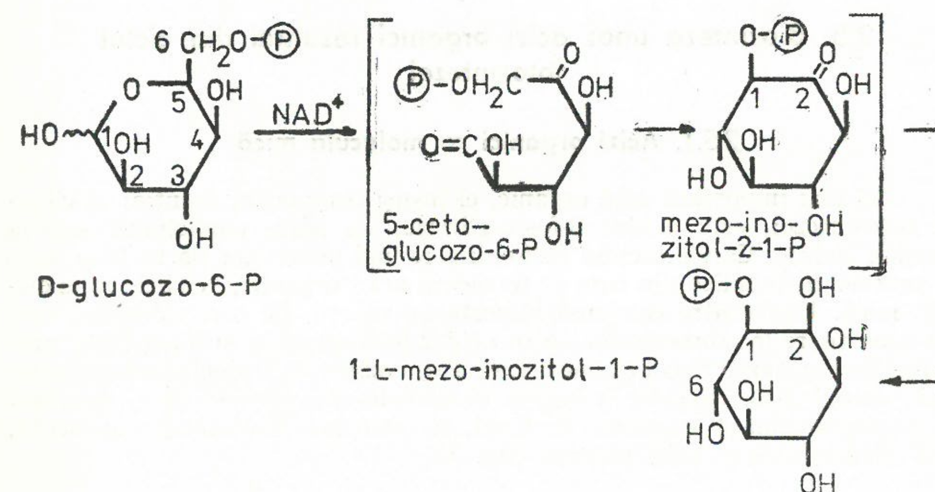


Fig. 29 — Formarea mezo-inozitolului din glucoză

Cercetîndu-se încorporarea glucozei marcate în molecula acidului fitic (derivat fosforilat al mezo-inozitolului), s-a considerat că ciclizarea are loc în urma fosforilării glucozei, fosforilare continuată ulterior, ceea ce explică structura acidului fitic (H. Kindk, O. Hoffmann, 1966; G.J. Kremlicka, O. Hoffmann, 1966) (fig. 29).

În schema indicată intermediar, X poate să fie identic cu mezo-inozitol-1-fosfat, pe cînd produsul Y, un alt fosfat intermediar al acestuia și care conduce la acidul fitic (fig. 30).

Cercetările au fost efectuate și pentru alți ciclitoli izolați din plante (izomeri ai mezo-inozitolului ca cvercitolul, scilitolul, pinitolul, viburnitolul etc.) totuși, importanță biochimică și farmacodinamică nu prezintă, deocamdată, decît mezo-inozitolul. Pe de altă parte, de o manieră inversă, mezo-inozitolul poate fi convertit în acid glucuronic care apoi, conform modalității arătate mai înainte, să conducă la pectine sau hemiceluloze (Z. Kaniuga, S. Lewak, 1961; W.Z. Hassid, 1967).



Fig. 30 — Biosinteza acidului fitic

2.5. Biosinteza unor acizi organici rezultaţi din ciclul fotosintezei

2.5.1. Acizi organici cu moleculă mică

Cel mai important acid organic, el însuşi component esenţial al ciclului fotosintezei, este acidul 3-fosfo-gliceric. În afara participării sale la reacţiile ciclului Calvin, acidul fosfo-gliceric mai poate lua parte la o serie de procese metabolice din care se formează acizi organici, aciclici, cu moleculă mică. Una dintre cele mai importante reacţii, de care amintim, este cea referitoare la izomerizarea sa în acid 2-fosfo-gliceric, sub acţiunea unei fosfogliceromutaze. Sub acţiunea unei alte enzime, o fosfoglicerat-dehidratază, acidul 2-fosfogliceric trece în acid fosfo-enol-piruvic care, catalizat de o piruvatkinază conduce, în final, la perechea tautomeră cunoscută, acid enol-piruvic — acid piruvic (fig. 31):

$$\underset{\text{acid-3-fosfogliceric}}{\begin{array}{c}COOH\\|\\HC-OH\\|\\CH_2O-Ⓟ\end{array}} \xrightarrow[\text{mutază}]{\text{fosfoglicerat}} \underset{\text{acid-2-fosfogliceric}}{\begin{array}{c}COOH\\|\\HC-O-Ⓟ\\|\\CH_2OH\end{array}} \xrightarrow[\text{dehidratază}\ (-H_2O)]{\text{fosfoglicerat}} \underset{\text{acid-fosfoenol-piruvic}}{\begin{array}{c}COOH\\|\\C-O-Ⓟ\\\|\\CH_2\end{array}}$$

$$\xrightarrow[\text{ADP} \to \text{ATP}]{\text{piruvat kinază}} \underset{\text{acid-enol-piruvic}}{\begin{array}{c}COOH\\|\\C-OH\\\|\\CH_2\end{array}} \rightleftharpoons \underset{\text{acid piruvic}}{\begin{array}{c}COOH\\|\\C=O\\|\\CH_3\end{array}}$$

Fig. 31 — Formarea acidului piruvic

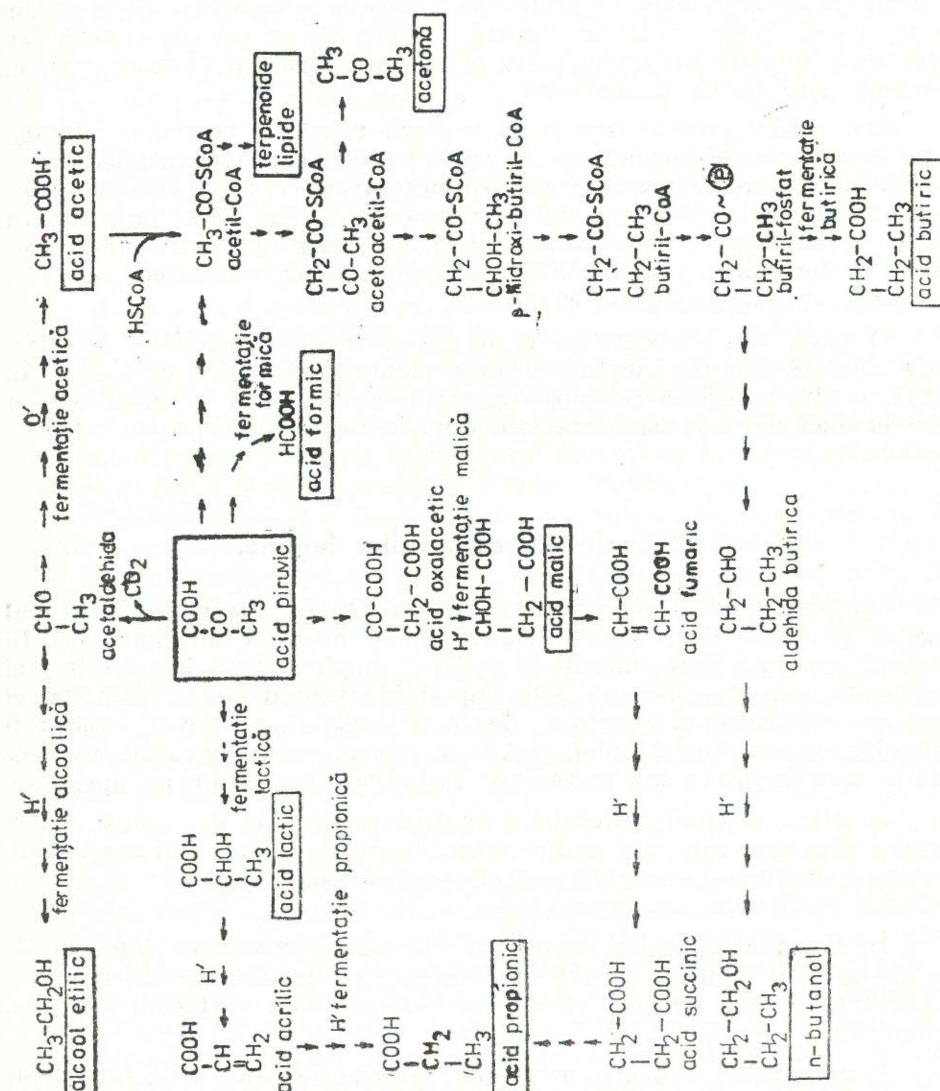


Fig. 32 — Formarea unor acizi organici prin intermediul acidului piruvic

Mecanismul reprezentat mai sus poate face parte, la rîndul său, dintr-un proces mai complicat, acela al glicolizei, care are loc în citoplasmă și care reprezintă procesul invers al celui de formare al 1,6-difosfo-fructozei în ciclul fotosintezei (8).

Luînd parte și la ciclul malatului, acidul fosfo-enol-piruvic contribuie la formarea acidului malic, în deosebi în țesuturile asimilatoare ale plantelor de tip C—4. Acidul malic se prepară, în prezent, pe cale de sinteză dar reprezintă totodată principiul activ al multor preparate medicamentoase, îndeosebi sub formă de extracte.

Dar acidul piruvic reprezintă o placă turnantă pentru o întreagă serie de alte reacții biosintetice, în special procese de fermentație și care conduc la acizi organici cu largi aplicații în terapeutică, farmacie sau tehnologie. Toți acești acizi, care sînt reprezentanți în fig. 32 se formează ca urmare a unor procese de oxidare, dar, în același amplu mecanism biochimic se formează, prin reacții de reducere și o serie de alcooli sau alte substanțe, nu mai puțin importante.

O parte din secvențe fac parte din procesele de glicoliză, de respirație celulară sau de adaptare a unor plante la condițiile de mediu. În sfîrșit, o altă categorie de acizi organici se formează și în ciclul acizilor tricarboxilici, dar care conform clasificării adoptate vor fi tratați la capitolul alcaloizilor.

2.6. Biosinteza compușilor fenolici

Compușii fenolici reprezintă substanțe foarte răspîndite în regnul vegetal și poate doar substanțele glucidice îi întrec în abundență. Ei prezintă structuri foarte diferite și a căror complexitate îmbracă cele mai neșteptate aspecte. De o mare importanță pentru viața plantelor, ei apar în metabolismul acestora, de la cei mai simpli fenoli, cum ar fi hidrochinona sau pirocateholul, pînă la macromolecule cu greutăți moleculare ce trec de cîteva mii daltoni, ca flobafenele sau ligninele superioare.

În afara mărimii moleculei, compușii polifenolici din plante pot fi formați din unul sau mai multe cicluri benzenice, libere sau condensate (ca în derivații antracenului) sau din cicluri mixte benzenice și heterocicli (ca în flavone, rotenone etc.).

În mod analog, aceiași compuși fenolici se pot diversifica după numărul de grupări hidroxil grefate pe nucleu (polifenoli vegetali) sau prin apariția și a altor grupări funcționale ca metoxili, carboxili, aldehide, cetone, etc.

Însăși nucleul aromatic poate suferi unele modificări, fie prin dezaromatizare parțială ca urmare a vecinătății unui heterociclu, de exemplu ca în structura cumarinelor, sau prin modificarea orbitalilor ca în benzochinonă.

În cele ce urmează vom prezenta unele probleme legate de biosinteza acestor compuși fenolici, dintre care se recrutează un foarte mare număr de principii active, în ordinea complexității lor.

2.6.1. Compuși fenolici cu nuclee benzenice, formați pe calea acidului șikimic

Compușii fenolici cu un singur ciclu benzenic pot lua naștere, în organismul vegetal, pe două căi diferite. Una din căile biosintetice puse în evidență, pînă la ora actuală, este cea a ciclizării lanțurilor policetometilenice. Acestea au drept origine biogenetică acidul acetic activat sub formă de acetilcoenzimă A și acest sistem va constitui conținutul capitolului despre derivații de acetil CoA. O a doua cale biosintetică este aceea a acidului șikimic, acid identificat pentru prima dată în fructele speciei japoneze *Ilicium religiosum* (în limba japoneză, shikimi), și care prin intermediul unor combinații intermediare hidroaromatice, conduce la structura ciclului benzenic. Pentru configurarea ciclohexanului, nucleul de bază al acidului șikimic, plantele folosesc însă, drept precursor, o combinație aciclică. Aceasta își are originea în ciclul fotosintezei și se formează prin condensarea a doi intermediari ai ciclului lui Calvin.

Unul dintre intermediari este acidul 2-fosfoenolpiruvic care se formează din acid 3-fosfogliceric. Al doilea precursor este 4-fosfoeritroza care se formează în ciclul fotosintezei ca urmare a scindării produsului de condensare dintre 6-fosfofructoză și 3-fosfogliceraldehidă.

Prin condensarea fosfoeritrozei cu acidul fosfo-enol-piruvic se formează o combinație glucidică, cu șapte atomi de carbon în catenă și care este acidul 7-fosfo-3-desoxi-D-araboheptulonic (DAHP).

Condensarea celor două oze fosforilate are loc sub influența unei DAHP-sintetaze, enzimă care a fost izolată din tulpini de *Escherichia coli* și studiată in vitro, în prezența celor două oze marcate cu ^{14}C. Deși are o catenă lineară, atomii de carbon ai DAHP sînt orientați, în spațiu, după o structură pseudociclică, ceea ce permite ciclizările ulterioare.

Ciclizarea are loc sub influența unei enzime care necesită prezența DPN^+ și a ionilor de Co^{2+}. Procesul se petrece în mai multe faze, neelucidate însă complet și care reprezintă reacții de oxidare și de reducere, concomitent cu eliminarea de acid fosforic, transport de electroni și stabilirea unei legături covalente între carbonii 2 și 7.

În continuare, acidul 5-dehidrochinic format, suferă o serie de reacții și transformări intramoleculare care au drept scop aromatizarea ciclohexanului format. Fiecare din transformările ce vor fi reprezentate din figura 33, sînt guvernate de câte o enzimă specifică și care în cea mai mare parte sînt bine cunoscute și studiate (fig. 33). În primul rînd, sub acțiunea unei dehidrokinaze (DQ) acidul 5-dehidrochinic pierde o moleculă de apă prin eliminarea oxidrilului de la Cl, reacție în urma căreia se stabilește o dublă legătură și se formează acidul 5-dehidroșikimic. Mai departe, acidul 5-dehidroșikimic suferă o reducere a funcției cetonice din poziția 5, ca urmare a intervenției unei 5-dehidroșikimic-acid-reductaze și se formează acidul șikimic. O chinază catalizează fosforilarea acidului șikimic, la acid 5-fosfoșikimic și, activat în această stare, devine apt de a se condensa cu o moleculă de PEP (acid fosfoenolpiruvic) pentru a conduce la formarea acidului 3-enolpiruvil-5-fosfoșikimic, denumit și acid corismic sau Z—1 (S. Mitsuhashi, B.D. Davis, 1958; J.G. Levin, D.B. Sprinson, 1960; A.C. Neish, 1960; J.B. Pridham, 1965) (fig. 34).

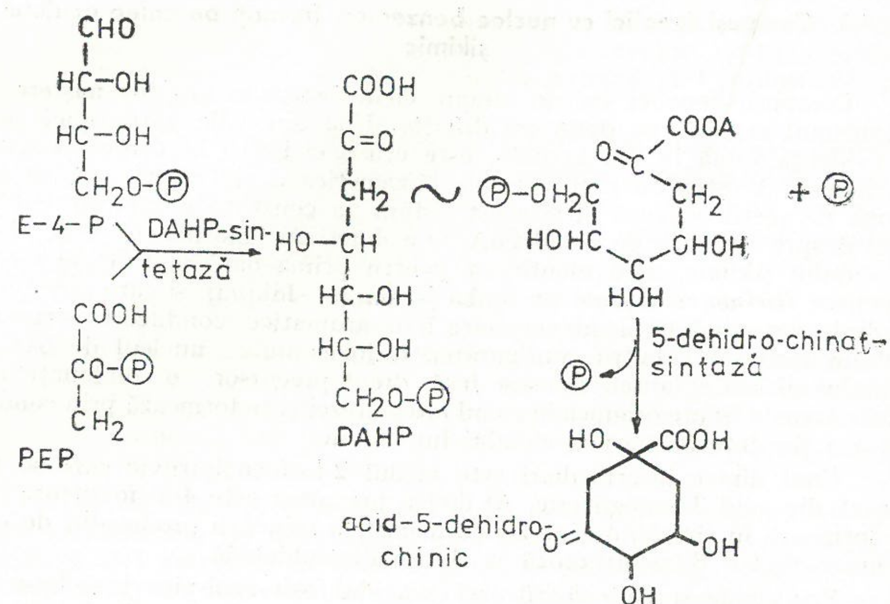


Fig. 33 — Formarea acidului 5-dehidrochinic

Din lanțul de intermediari care iau parte la biosinteza acidului corismic, se pot desprinde căi colaterale care pot să conducă la compuși mai simpli. Astfel, acidul 5-dehidrochinic este redus la acidul chinic, în prezent identificat în compoziția chimică a numeroase plante medicinale. Pe de altă parte, același compus poate să conducă prin deshidratare și decarboxilare, la hidrochinonă, substanță care dă valoare de chemotaxon ericaceelor. (fig. 35)

Bolkart și Zenk (1968) au arătat că în unele plante superioare se formează, pe aceiași cale, acizi hidroxibenzoici, sau fenoli simpli, metoxilați.

Un alt intermediar, din același lanț metabolic, acidul șikimic, poate fi precursorul a doi hidroxiacizi, de asemenea foarte răspîndiți în compoziția plantelor cu taninuri, și anume acidul protocatehic și acidul galic. Aceste reacții au fost puse în evidență cu ajutorul unei mutante de *Neurospora crassa* care secretă dehidroșikimicdehidrază (A. Boudet și colab., 1967; S.R. Gross, 1958).

Pe de altă parte s-a mai demonstrat că în sușele de *Penicillium* acidul p-hidroxibenzoic ia naștere, pe cale enzimatică, din acidul corismic (J.B. Pridham, 1965).

În alte cercetări, a fost pusă în evidență existența în *Aerobacter aerogenes*, a unui izomer al acidului corismic, și anume acidul izocorismic (acid-2-hidroxi-3-(1'-carboxivinilоxi)-2,3-dihidroxibenzoic). Acest foarte interesant intermediar metabolic poate fi precursorul pentru biosinteza acidului dihidroxibenzoic sau chiar a acidului salicilic (Y.G. Young și colab., 1969).

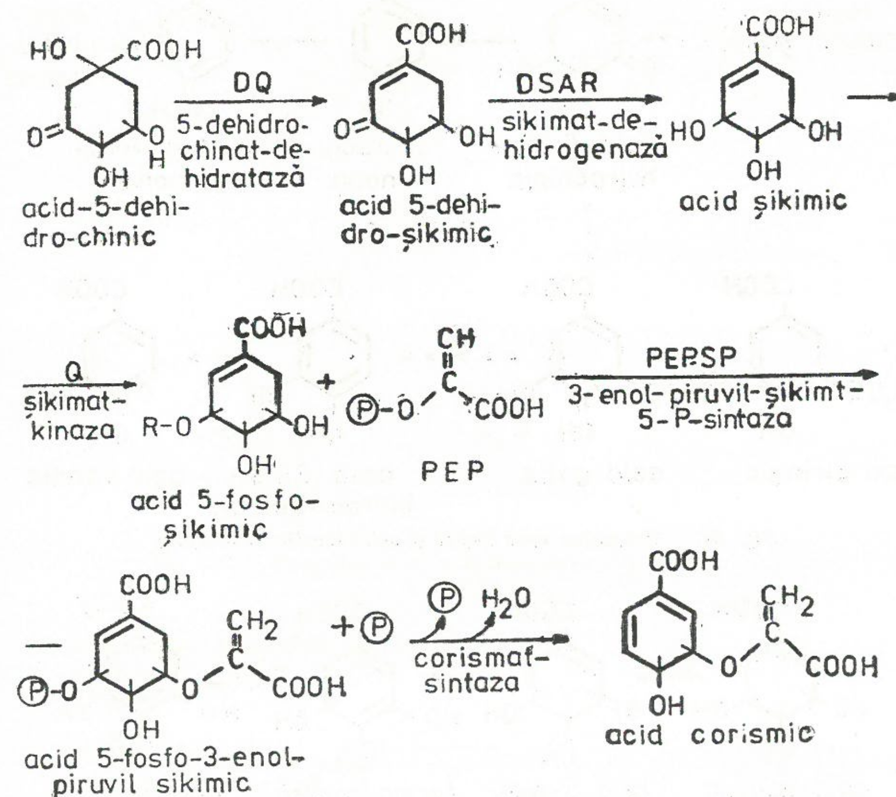


Fig. 34 — Formarea acidului corismic

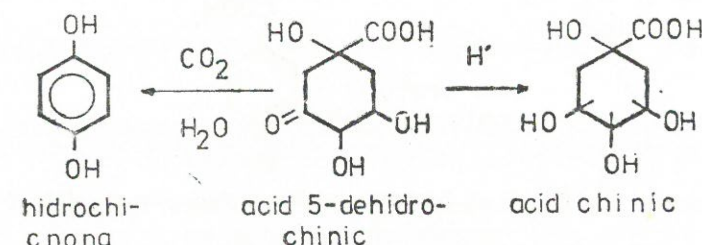


Fig. 35 — Formarea hidrochinonei și a acidului chinic

În concluzie, Young și colaboratorii au propus o schemă de posibile relații metabolice, în sensul biosintezei sau degradării acidului corismic și care pot avea loc fie pe cale enzimatică, fie prin aplicarea unor regimuri termice în soluție 1 M de acid clorhidric sau de hidroxid de sodiu. Derivații chimici sau biochimici care pot rezulta din aceste reacții (Y. G. Young și colab., 1969) sînt redați în fig. 36—39.

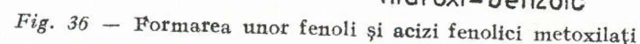


Fig. 36 — Formarea unor fenoli şi acizi fenolici metoxilaţi

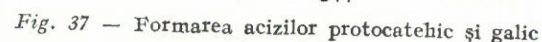


Fig. 37 — Formarea acizilor protocatehic şi galic

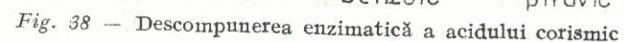


Fig. 38 — Descompunerea enzimatică a acidului corismic



Fig. 39 — Formarea acizilor hidroxibenzoici şi salicilic



Fig. 40 — Transformările posibile enzimatice şi neenzimatice ale acidului corismic

2.6.2. Compuşi fenolici cu structură fenil-propanică, formaţi pe calea acidului şikimic

Pornind de la acidul 5-fosfo-3-enolpiruvilşikimic (Z-1-PO_4) se poate ajunge printr-un rearanjament intramolecular la un compus foarte important pentru biosinteza substanţelor fenolice şi anume acidul prefenic. Folosind un extract de *E. coli*, Levin şi Sprinson au demonstrat transformarea acidului Z-1-PO_4 în acid prefenic, desigur sub acţiunea unor enzime corespunzătoare, cum este arătat (1964).

Folosind un alt microorganism, *Aerobacter aerogenes*, Gibson şi colaboratorii au arătat că intermediar se formează acidul corismic şi abia apoi, acesta este rearanjat în acid prefenic, prin cataliză enzimatică (M.I.

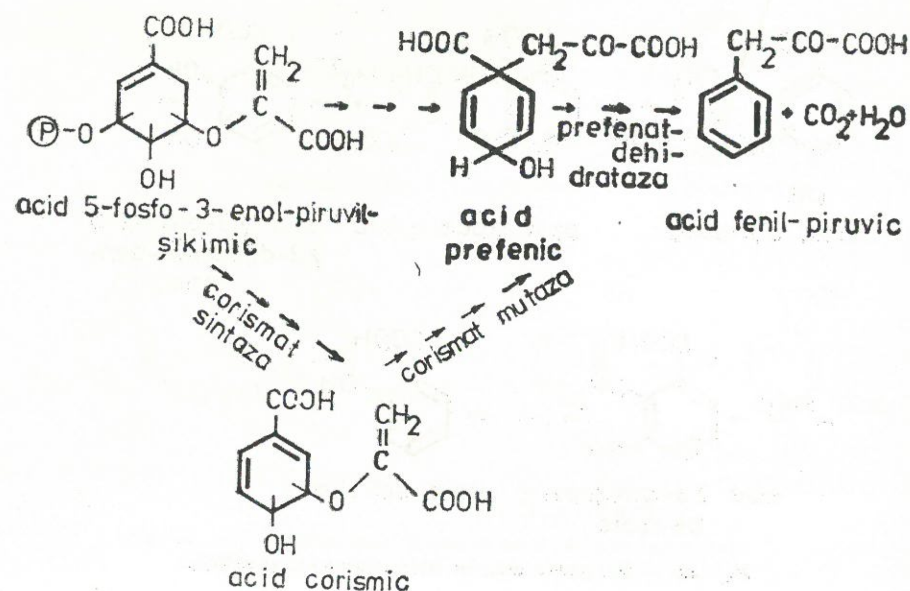


Fig. 41 — Biosinteza acidului fenilpiruvic

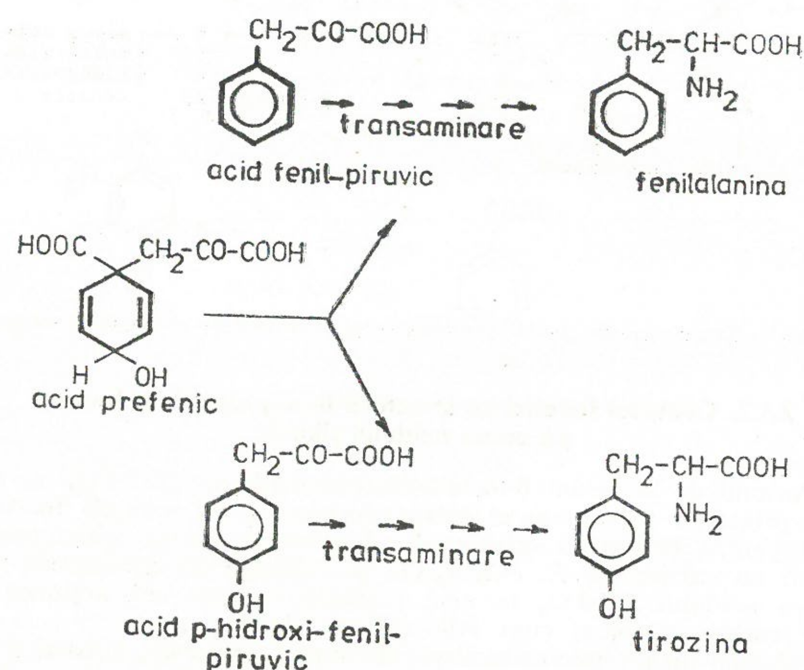


Fig. 42 — Formarea fenilalaninei şi a tirozinei

Gibson, F. Gibson, 1962). În continuare, în ultima parte a acestui lanţ metabolic, acidul prefenic este convertit, după caz, la doi aminoscizi aromatici şi anume, fenilalanina şi triozina. Gamborg şi Simpson (1964) au arătat acest lucru prin folosirea unui complex enzimatic conţinut într-un broaiat de seminţe de fasole încolţite. Acţionează o prefenicaromatază, o prefenicdehidrogenază şi de bună seamă o transaminază pentru a trece cetoacidul, acidul fenilpiruvic, în aminoacidul corespunzător. Pe de altă parte, s-a mai demonstrat că tirozina nu poate fi obţinută direct din fenilalanină,' prin simplă oxidare, ci prin formarea, mai întîi, a acidului p-hidroxifenilpiruvic şi apoi acesta, prin transaminare, trece în tirozină (P.O. Larsen, 1964, 1966, 1967) (fig. 41).

Însumînd secvenţele prezentate în rîndurile de mai sus, se poate prezenta ca o schemă metabolică ce conduce de la derivaţii intermediari ai fotosintezei, sau de la cei ai glicolizei, la primul aminoacid aromatic, fenilalanina, respectiv tirozina. De fapt, fenilalanina reprezintă primul corp cu structură aromatică care ia naştere în celula vegetală, fie că este vorba de bacterii, fungi sau plante superioare (17, 9) (H. Schmidt, 1963; 1963; F. Lingens, 1968) (fig. 42).

Dacă rezultatul acestei căi biogenetice este un aminoacid aromatic, fenilalanina sau tirozina, acesta este în schimb furnizorul de nuclee aromatice. Cum fenilalanina este formată dintr-un ciclu benzenic pe care este grefată o catenă de propan, astfel de compuşi au căpătat denumirea de compuşi fenilpropanici sau unităţi biogenetice [C_6—C_3]. Prototipul acestor unităţi este acidul cinamic. Derivaţii oxidrilaţi ai acidului cinamic formează o mare familie de compuşi, acizi fenoli cu structură fenil-propanică, denumiţi şi derivaţi cinamici (fig. 43).

Toţi aceşti compuşi se formează, în celulele plantelor, pornind de la aminoacizii corespunzători, prin reacţii de dezaminare oxidativă, urmată de oxidări, deshidratări, hidrogenări, metoxilări ulterioare.

În figura următoare sînt redate relaţiile biogenetice posibile a unor astfel de transformări, ceea ce conduce la un număr apreciabil de principii active din plante şi pentru care acestea sînt utilizate în terapeutică (J. B. Pridham, 1965) (fig. 44).

Hidroxilarea acidului cinamic are loc sub acţiunea unei cinamic-acid-4-hidroxilaze şi cu participarea NADPH şi a FH_4 (D.N. Russel, E.E. Conn, 1967), iar oxidarea derivaţilor cinamici poate avea loc în afara metabolismului normal al plantelor superioare şi sub influenţa microorganismele. Ibrahim şi Towers (1959) au raportat că plante tratate cu acid ^{14}C-benzoic biosintetizează acid salicilic şi acid p-hidroxi-benzoic, radioactiv. Hipocotile de *Helianthus* convertesc acidul benzoic în acid salicilic şi acid 2-β-D-glicoziloxi-benzoic. Frunze din diferite specii de *Gaultheria procumbens* şi *Lotus arabicus* pot oxida acidul benzoic la acizi salicilic, 2,3-dihidroxibenzoic (acid pirocatehic), precum şi la acid gentizic. În mai mică măsură s-a constatat oxidarea acidului benzoic şi la acid protocatehic dar, pe de altă parte, în specii de *Pelargonium* şi în cele de *Hordeum* şi *Oryza*, acidul protocatehic este transformat în acizi vanilic şi galic (B.Z. El-Basyouni, 1964).

Toate aceste observaţii, a unor reacţii biochimice verificate în organismul plantelor, cu ajutorul substanţelor marcate, l-au îndrituit pe Pridham (1965) să elaboreze schema din fig. 45.

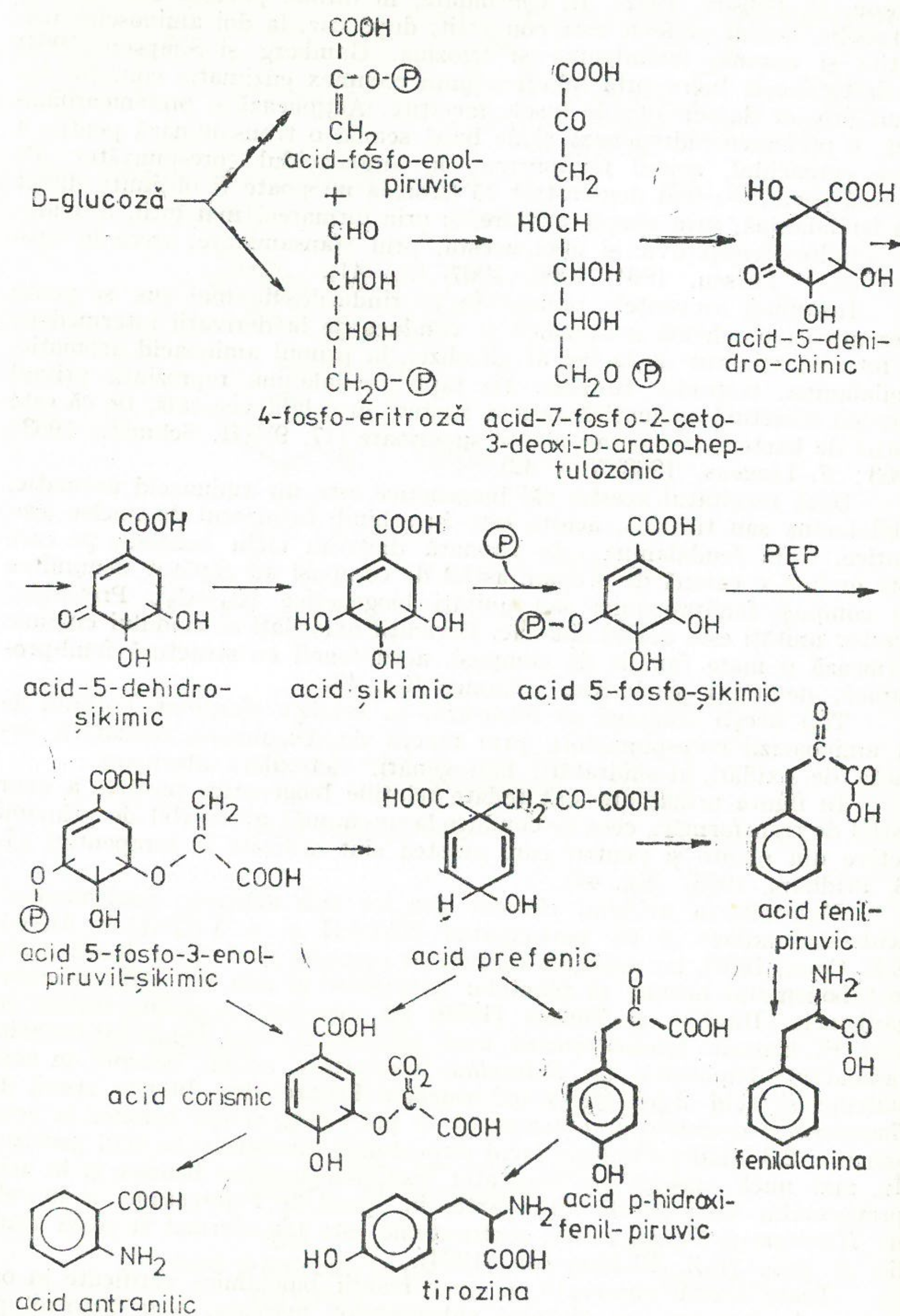


Fig. 43 — Calea acidului șikimic de formare a nucleului aromatic

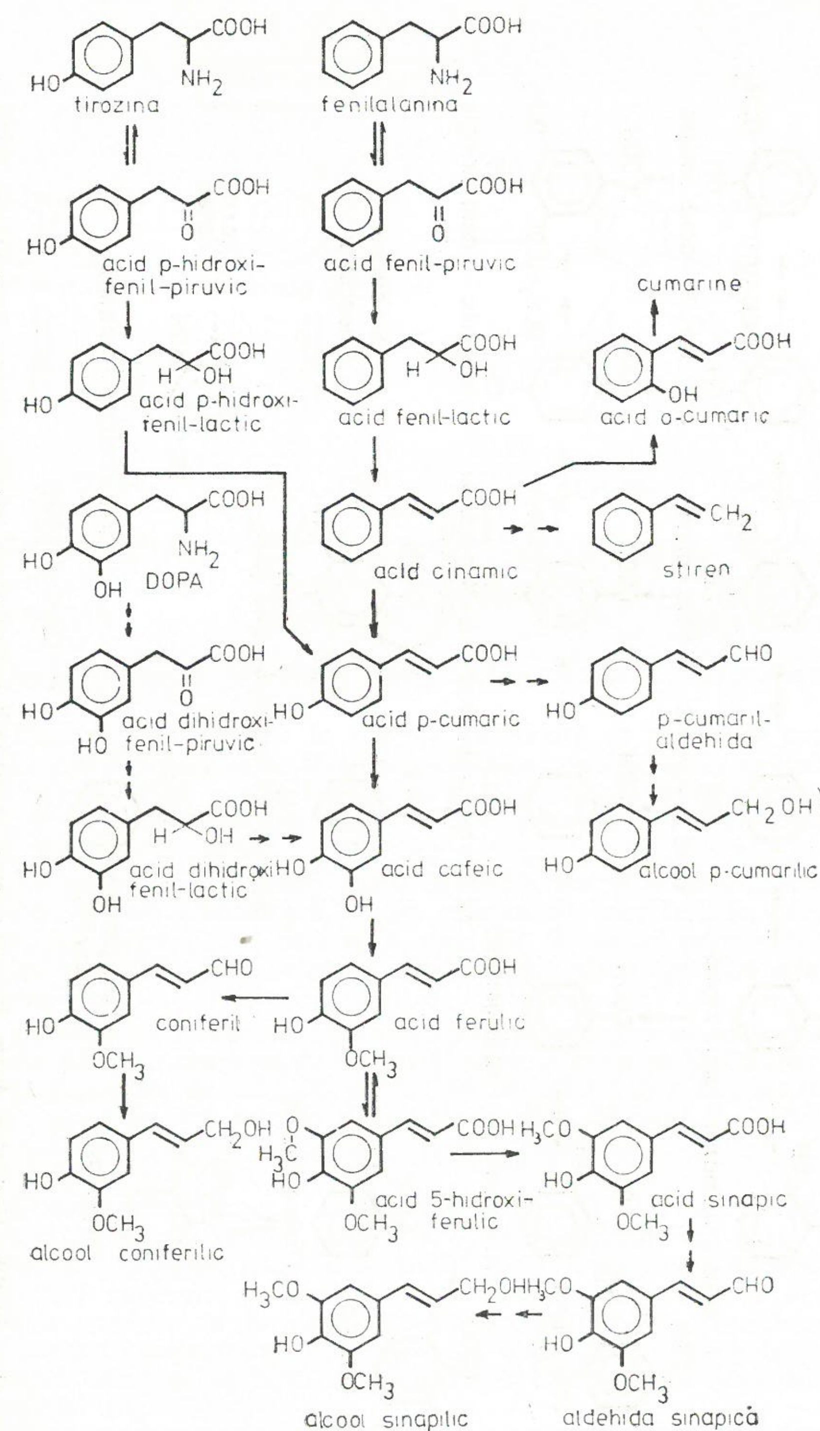


Fig. 44 — Relații biosintetice în cadrul metabolismului acidului cinamic

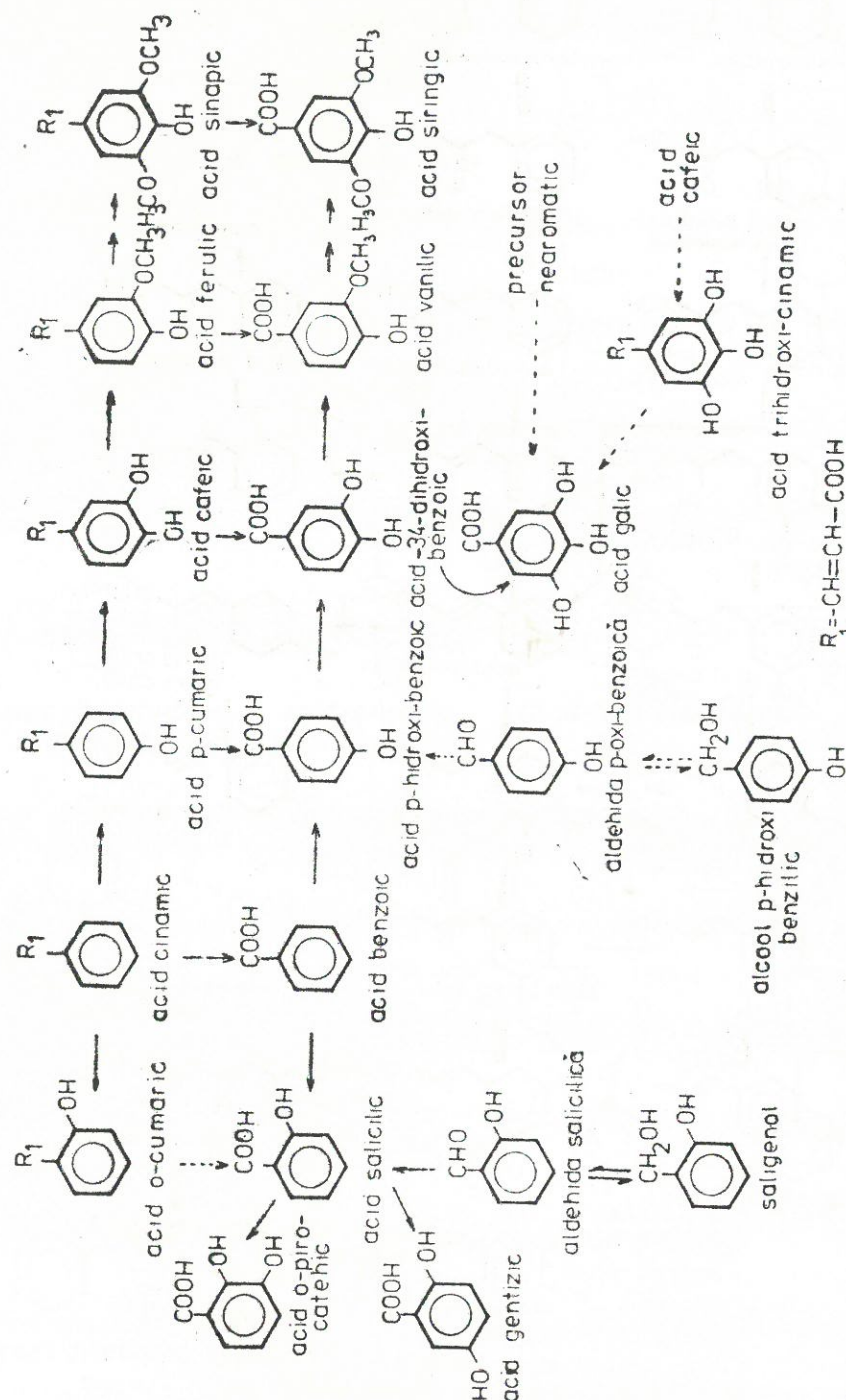


Fig. 45 — Relațiile biogenetice dintre derivații cinamici și derivații hidroxibenzoici (săgețile punctate reprezintă căi ipotetice sau minore de biosinteză) (după J. B. Pridham)

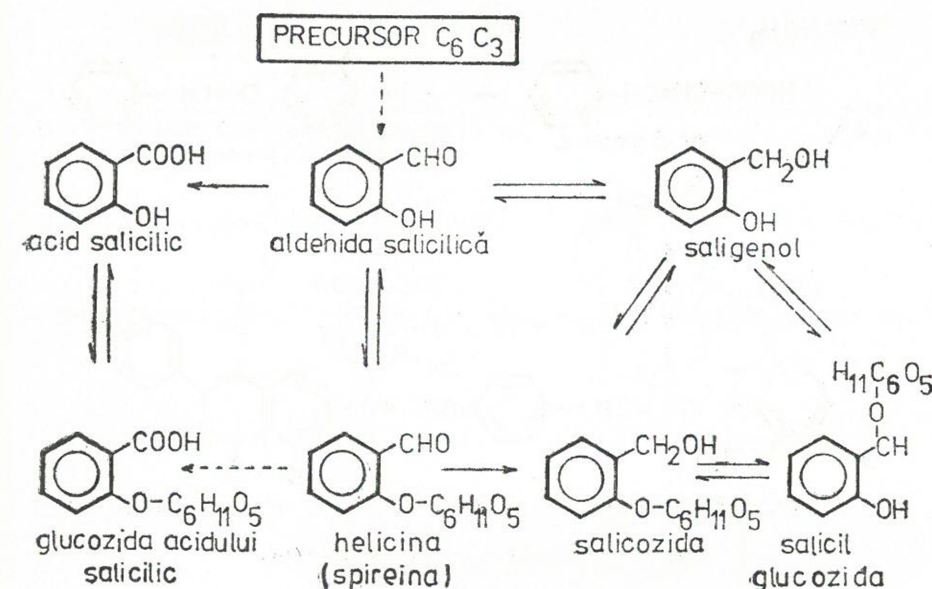


Fig. 46 — Relațiile biosintetice dintre derivații naturali ai acidului salicilic

Față de cele arătate în schema anterioară ar mai fi de comentat faptul că acidul vanilic se formează pe calea : acid cinamic → acid p-cumaric → acid cafeic → acid ferulic, ca și ceilalți acizi hidroxi-benzoici înrudiți și nu prin aromatizarea acidului dehidro-șikimic sau șikimic (H. Kindl, G. Billok, 1964).

În scoarțele diverselor specii de Salix, ca și a altor Amentaceae de altfel, a fost identificată, drept component caracteristic, salicozida. Aceasta se formează ca urmare a unui șir de reacții pe care le suferă derivații salicilici (J.B. Pridham, M. Young, 1967), așa cum este redat în figura 46.

Aceasta nu înseamnă însă că acidul salicilic nu se poate forma și din acid șikimic, așa cum au arătat Young, Batterham și Gibson (1967) prin încorporarea de acid ^{14}C-șikimic în *Mycobacterium smegmatis*. Astfel de lucrări au fost reluate și mai tîrziu (B.J. Marshal și C. Ratledge, 1971) și care au arătat că un intermediar între acidul șikimic și acidul salicilic poate fi acidul corismic.

O categorie aparte a metaboliților derivați cinamici, o constituie cei cu structură de stilben, dar la a căror configurare iau parte și moleculele de acetil-CoA (G. Billek, 1967). Astfel o moleculă de acid cinamic și trei molecule de acetil-CoA pot închide un nou ciclu aromatic pentru a conduce la formarea 3,5-dihidroxistilbenului (pinosilvina din scoarța unor conifere), pe cînd derivați hidroxilați ai acidului cinamic pot forma compuși de tipul acid hidrangeic *(Hydrangea opuloides)*, sau hidrangenol (fig. 47).

De aceeași manieră are loc formarea rapontigenolului și a raponticozidei din rizoamele de revent.

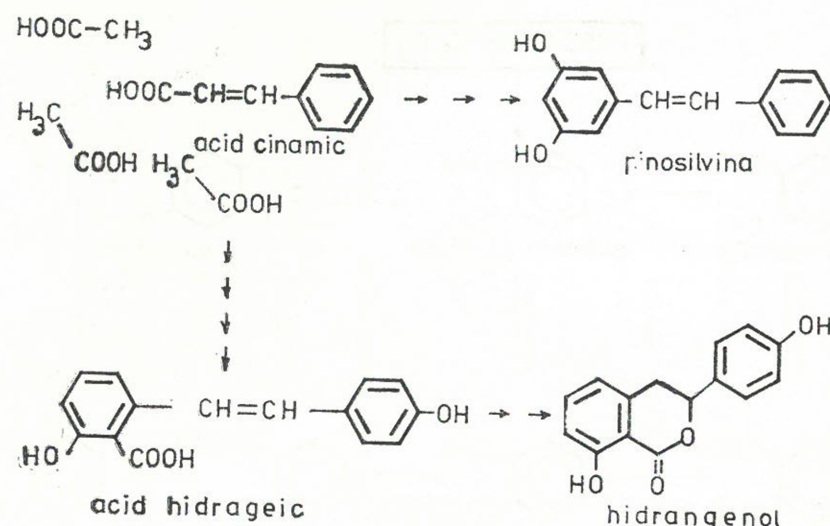


Fig. 47 — Biosinteza derivaţilor de stilben

În sfîrşit, un alt grup important pentru terapeutică, format din acizi cinamici este constituit din derivaţii acidului cafeic şi îndeosebi, esterii acestuia cu acidul chinic, acizii clorogenici.

Folosind fenilalanină-^{14}C şi plantule de *Salvia splendens*, Levy şi Zucker (1960) au demonstrat următoarea cale de formare a acidului clorogenic (fig. 48).

2.6.2.1. *Biosinteza compuşilor cu structură cumarinică*

Calea de biosinteză a cumarinelor a fost clarificată ca urmare a numeroaselor lucrări efectuate în deceniile de după război şi mai ales a rezultatelor obţinute de Mothes şi Kala (1955), Weygand şi Wendt (1959), Griesebach şi Ollis sau S.A. Brown (1961). Azi se admite, unanim, că ele se formează tot pe calea derivaţilor fenil-propanici, asemănător formării nucleului aromatic (vezi fig. 43) (T.O. Soine, 1964; G. K. Nikonov, 1965; F. Delaveau, 1967).

Originea derivaţilor cumarinici se află, ca şi în celelalte cazuri, tot în derivaţii primari ai fotosintezei, fosfoeritroza şi acidul fosfoenolpiruvic. Abia de la produşii de transformare ai fenilalaninei şi îndeosebi, de la nivelul derivaţilor acidului cinamic, apar diferenţieri, biosinteza cumarinelor evidenţiindu-se ca un exemplu de sinteză stereospecifică.

De regulă, în planta verde nu există cumarine ca atare, dar ca urmare a acţiunii unor enzime specifice, concomitent cu hidroliza combinaţiilor cinamice glicozidate, singurele existente în planta vie, are loc şi lactonizarea hidroxiacizilor eliberaţi din combinaţia glicozidică.

Precursorul biogenetic imediat al nucleului cumarinic este acidul transcinamic. Acesta se formează ca urmare a unei oxidări dezaminative a fenilalaninei, probabil sub acţiunea unei dezaminaze care a şi fost izolată din *Hordeum vulgare* şi parţial purificată (E.E. Conn şi col., 1961).

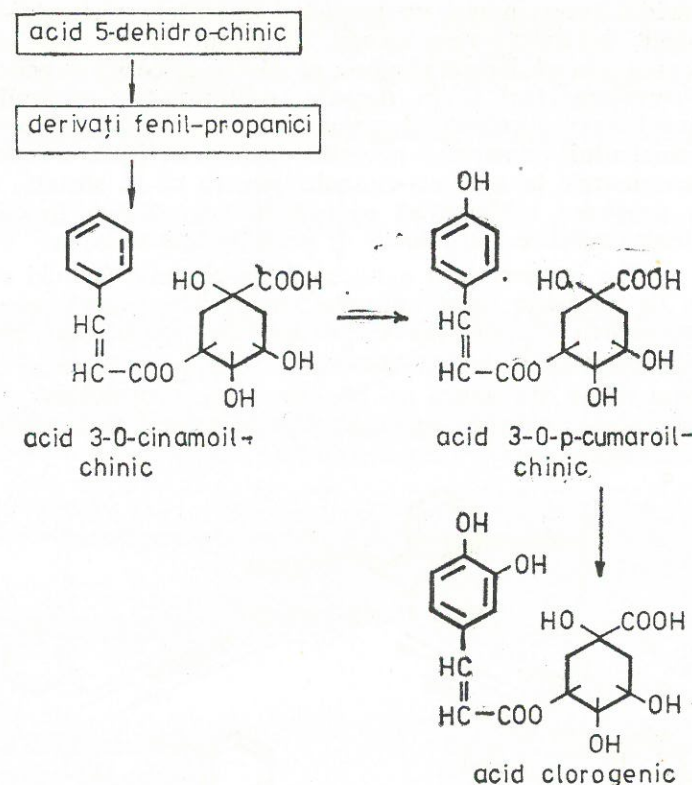


Fig. 48 — Formarea acidului clorogenic

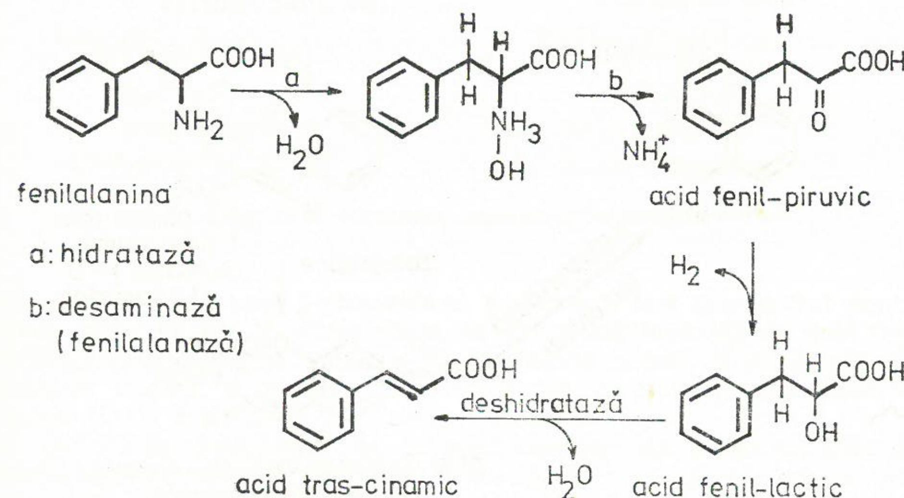


Fig. 49 — Formarea acidului transcinamic

Dar, acidul transcinamic nu participă la sinteza nucleului cumarinic el însuşi, decît în foarte rare cazuri. În planta verde, aşa cum a fost dovedit în cazul speciei *Melilotus albus*, se găsesc glicozidele acizilor hidroxicinamici corespunzători şi în deosebi, o-hidroxi-transcinamilglucozida, precursorul cel mai apropiat al cumarinei propriu-zise. Reacţia de închidere a nucleului cumarinei necesită însă, mai întîi, o izomerizare a acidului transcinamic la acid cis-cinamic, pentru ca în situaţia 0-hidroxiderivatului, gruparea carboxil să ajungă în vecinătatea funcţiei oxidril sau glicoziloxi, astfel ca să poată fi posibilă lactonizarea.

Dacă pentru izomerizarea acidului trans-cinamic la acid cis-cinamic este nevoie de prezenţa unei anumite enzime (izomerază) pentru lactonizare ca şi pentru glicozidarea derivatului hidroxicinamic, planta foloseşte aceeaşi enzimă, o β-glicozidază.

Aşa cum reiese din figura nr. 50, cumarina, propriu-zisă, se formează prin lactonizarea acidului cumarnic glicozidat (acid 2-glucoziloxiciscina-

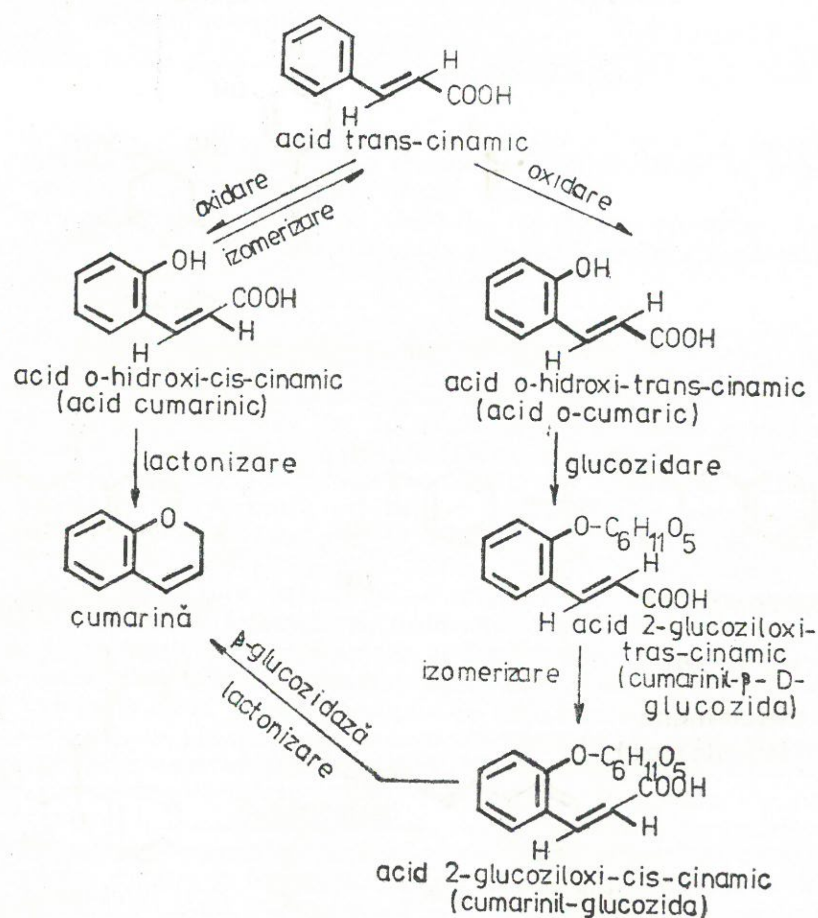


Fig. 50 — Reacţiile metabolice de închidere a nucleului cumarinic

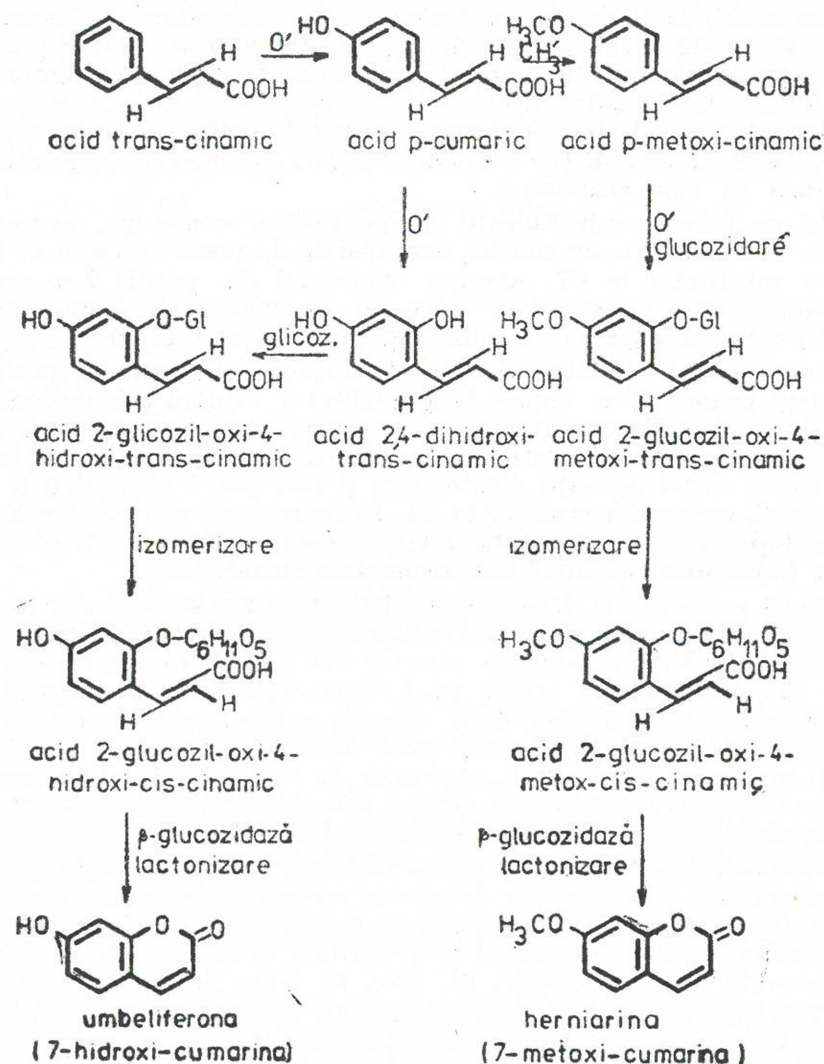


Fig. 51 — Biosinteza cumarinelor 7-substituite

mic), sub influenţa unei β-glucozidaze, aşa cum a fost demonstrat pentru aceleaşi plantule de *Melilotus albus*, în urma administrării de acid 0-(β-D-6-^{3}H-glucoziloxi)-transcinamic-α-^{14}C. Cumarina izolată şi purificată, din plantulele tratate, a păstrat radioactivitatea corespunzătoare trasorilor utilizaţi (O.C. Huisman, T. Kosuge, 1970).

Cercetările întreprinse în această direcţie au arătat că hidroliza glucozil-derivatului cis are loc mai rapid decît cea a glucozil-derivatului trans, ceea ce pledează pentru această cale, drept sistemul biosintetic cel mai plauzibil pentru cazul cumarinelor.

De altfel, lactonizarea cu închiderea ciclului piranic al cumarinei are loc numai în cazul derivatului cis, ca urmare a vecinătății grupărilor carboxil și hidroxil, lucru mult împiedecat de depărtarea dintre cele două funcții, în derivatul trans.

Izomerizarea, de la acidul trans-cinamic la acidul cis-cinamic poate fi activată de către radiațiile ultraviolete dar, se pare că, în plantă, are loc numai pe cale enzimatică.

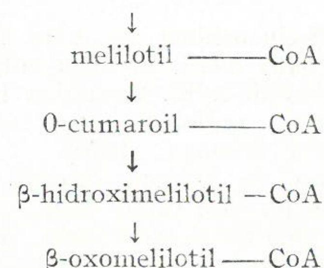
În ce privesc substituienții de pe nucleul cumarinic, au fost întreprinse cercetări care au condus, deocamdată, la unele concluzii în legătură cu substituția la C7. Apariția oxidrilului din poziția 7 se explică prin posibilitatea existenței a două căi de oxidare ale acidului trans-cinamic, conform regulilor de substituție în nucleul benzenic.

Conform celor știute, apariția derivaților substituiți în poziția 7 la nucleul cumarinic se reduce la posibilitatea oxidării acidului cinamic numai în orto sau în orte și para, concomitent. Astfel, acidul trans-cinamic se poate oxida mai întîi la C4 (poziția para) și apoi la C2 (orto). Se formează astfel derivații dihidroxilați și care pot fi glicozidați la oxidrilul din 2, eventual metoxilați la C4. În continuare, reacțiile biochimice decurg după schema prezentată anterior, cînd se formează 7-hidroxicumarina (umbeliferona) sau 7-metoxicumarina (herniarina),

După unele păreri, izomerizarea derivaților transcinamici la formele cis ar fi o reacție fotochimică (K.G. Edwards, J.R. Stoker, 1968). Totuși, experiențe efectuate cu diferite țesuturi ale speciei *Prunus mahaleb* au arătat că pornind de la aceiași DL-fenilalanină-3-^{14}C marcată se ajunge la cumarină sau herniarină după variația echipamentului enzimatic al țesuturilor respective (J. Favre-Bonvin, M. Massias, C. Mentzer, 1968). Diferiți precursori administrați semințelor de tutun au arătat că scopoletozida se formează din acidul ferulic glicozidat, bineînțeles după respectiva oxidare în poziția 2 (W. Steck, 1967) (fig. 52).

Enzimele izolate din *Aspergillus fumigatus*, izolat, la rîndul său din fînul alterat, au permis, să se determine secvențele metabolice care conduc la formarea 4-hidroxicumarinei și a dicumarolului. Precursorul, de data aceasta, nu mai este acidul trans-cinamic, ci acidul transdihidrocinamic, respectiv acidul melilotic, (A. Bye, H. King, 1970) (fig. 53).

Toți intermediarii din schema nr. 59 au fost identificați în fînul alterat și infestat cu *Aspergillus fumugatus*. Autorii mai sugerează că în reacțiile de transformare a acidului melilotic pînă la 4-hidroxicumarina, toți derivații acizi sînt activați prin tiolesterificare cu acetil coenzimă A:



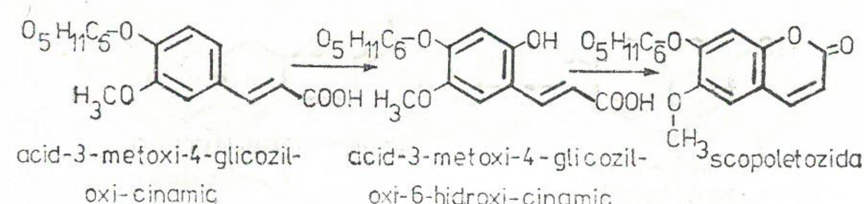


Fig. 52 — Formarea scopoletozidei din acidul ferulic glicozidat

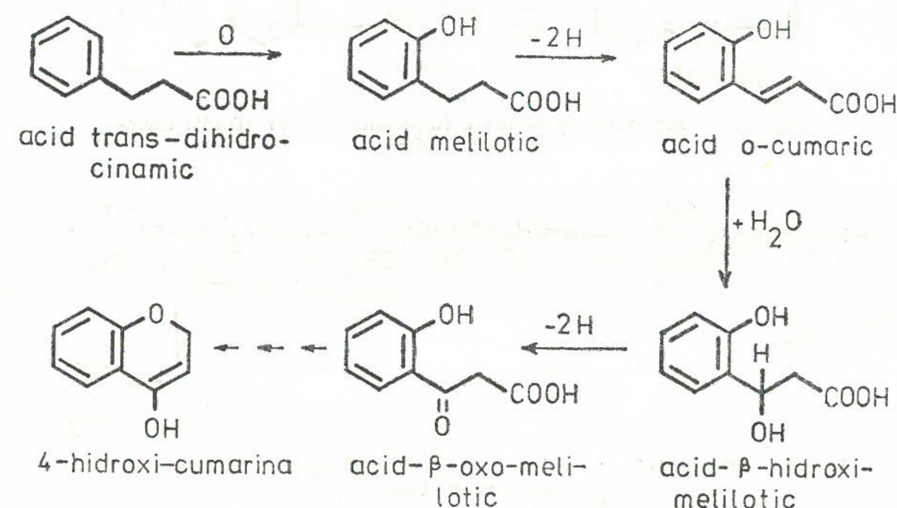


Fig. 53 — Biosinteza 4-hidroxicumarinei

Același lucru îl precizează M.H. Zenk, încă din 1965, pentru derivații acidului benzoic.

Un grup de cumarine foarte important din punct de vedere terapeutic, este cel al furanocumarinelor. Acestea sînt cumarine care au substituit un nucleu furanic în poziția 6, 7. De fapt, pentru biosinteza furanocumarinelor trebuie să ne referim, mai întîi, la o altă categorie de cumarine substituite și anume la cea a terpenilcumarinelor. Acestea sînt cumarine care au grefată în poziția 5, 6 sau 8, una sau mai multe unități hemiterpenil.

Cînd gruparea hemiterpenil este substituită la C6, se poate închide, ca urmare a unor reacții încă incomplet clarificate, ciclul furanic pentru a conduce la furanocumarine. Pentru aceasta, catena hemiterpenică trebuie să sufere o serie de oxidări, pentru ca, în ultimă instanță, prin competiție cu oxidrilul din poziția 7 al nucleului cumarinic, să închidă ciclul furanic. De altfel, H.G. Flass (1966) a preconizat că furanocumarinele din rădăcina de *Pimpinella magna* se formează din acid cinamic și acid mevalonic (unitate biogenetică C-5) prin intermediul umbeliferonei și nu al cumarinei (4) (M. Luckner, 1971).

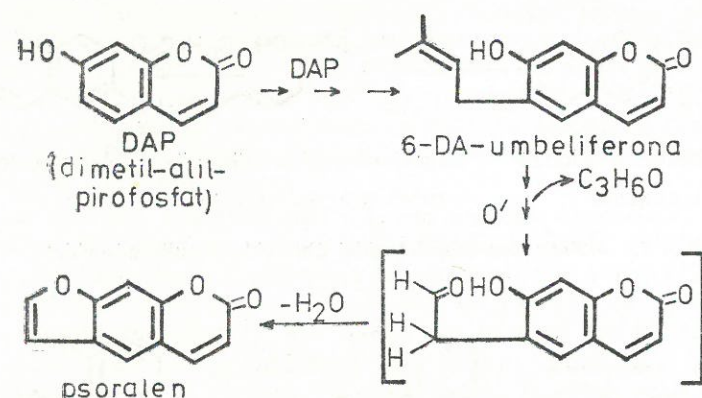


Fig. 54 — Biosinteza ipotetică a furanocumarinelor (DAP: dimetilalilpirofosfat)

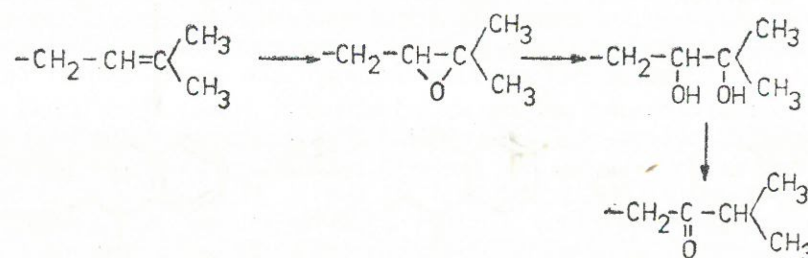


Fig. 55 — Posibilități de oxidare a catenei hemiterpenice în structura terpenilcumarinelor

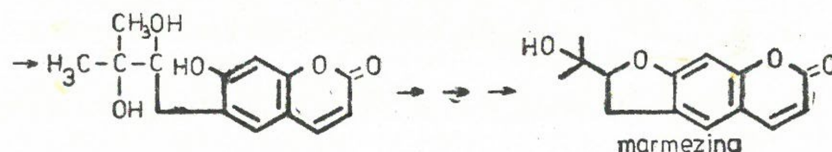


Fig. 56 — Posibilitate de formare a marmezinei

De o manieră asemănătoare, Bassa și colab., (4) au arătat, pentru unele specii de *Prangos pabularia*, că radicalul hemiterpenil poate să formeze un cetoderivat ca urmare a următoarelor reacții:

Gruparea hemiterpenil, ca de altfel și unele catene sescviterpenice, se pot fixa pe nucleul cumarinic, fie prin substituție ca în cazul de mai sus, fie prin intermediul unui atom de oxigen (legătură eterică) ca în cazul xantotoxinei, bergaptenului sau a izopimpinelinei (fig. 54, 55).

Se poate însă ca radicalul hemiterpenil să nu fie degradat prin oxidare și atunci iau naștere structuri de tipul marmezinei (fig. 56).

Cînd radicalul hemiterpenil este substituit la C8, există posibilitatea închiderii unui nou ciclu piranic, ca în cazul visnaganului (vezi *Ammi visnagae* fructus) sau, cum a fost demonstrat (B.O. Linn și colab., 1963), în cazul 2,2-dimetilpiranocromenelor (A.B. Turner, 1964).

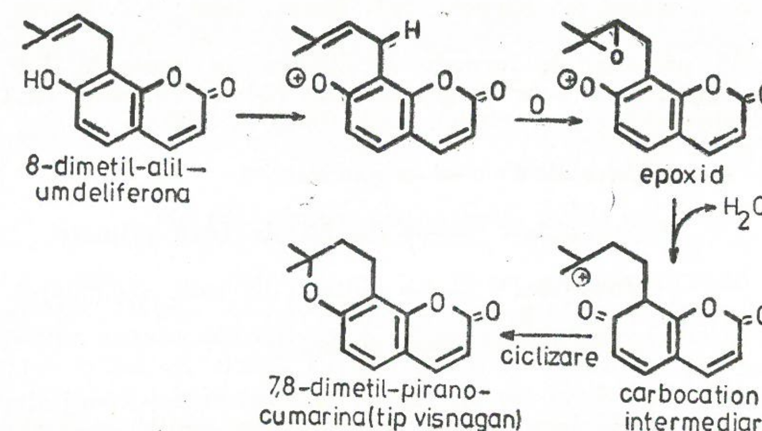
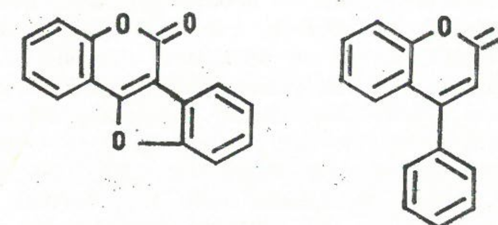


Fig. 57 — Posibilitate de biosinteză a piranocumarinelor de tip visnagan

Derivați interesanți ai nucleului cumarinic, despre care se va detaila la capitolul respectiv, sînt însă substituenții fenilici la C3 (tip cumestrol) sau C4 (tip dalbergina).



7. 4-fenilcumarine (tip cumestan) ;3-fenil-cumarine (tip dalbergina)

2.6.2.2. *Biosinteza compușilor cu structură lignanică*

Lignanele reprezintă produși de condensare fenil-propanici, existenți sub formă macromoleculară, în urma legării lor prin catene laterale.

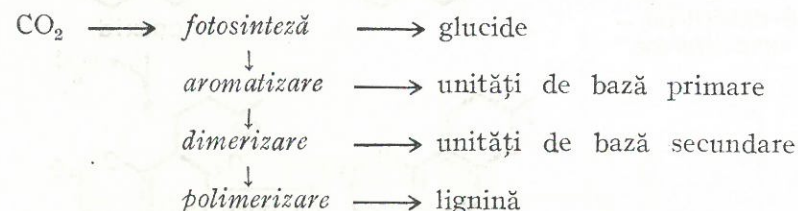
Se pare că locul de formare al ligninelor (macromolecule lignanice) este țesutul cambial, unul din precursori fiind, cu siguranță, alcoolul coniferilic sau alți alcooli corespunzători derivaților cinamici: alcoolul siringilic, alcoolul p-cumarilic etc.

Lucrări efectuate după război au arătat că alcoolul coniferilic, cu structura sa fenilpropanică, este oxidat de peroxidaze, la lignine (S.A. Brown, 1963, 1964, 1966; F.F. Nord, 1965).

Cercetări întreprinse de Freudenberg, Seshadri, Bernfeld, Brown, au condus la stabilirea detaliilor în care pentru biosinteza ligninelor, este necesară prezența alcoolului coniferilic, drept precursor (vezi capitolul produși cu substanțe lignanice). Acesta se formează pornind de la fenilalanină, prin intermediul acidului ferulic și este depozitat în țesuturi sub

formă de coniferozidă (T. Higuchi, S.T. Brown, 1963; S.T. Brown, 1969) (6).

Privind procesul de formare al ligninei, în ansamblu, F.F. Nord a propus următoarea schemă generală (al II-lea Simpozion de Chimia şi Tehnologia celulozei şi hîrtiei, Iaşi, 1965, p. 342):



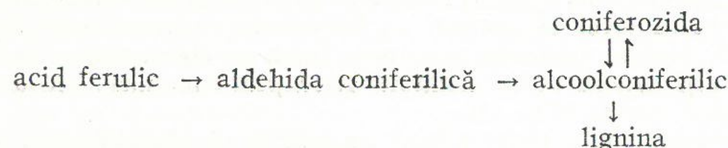
Primele două faze, fotosinteza şi aromatizarea, decurg după mecanismele arătate anterior şi nu mai insistăm asupra acestor aspecte. Cea mai interesată, din punctul nostru de vedere, este cea de-a treia fază, dimerizarea, deoarece substanţele care se formează în această fază sînt dotate cu acţiune farmacodinamică.

În primul rînd, încă din 1955 Brown şi Neish arătaseră că acidul şikimic şi fenilalanina iau parte la biosinteza ligninei. Fenilalanina este degradată la derivaţi cinamici, aşa cum au arătat Konlkol şi Conn (1962), care au identificat în legume o fenilalanin-amonia-liază (fenilalaninază), enzimă care are proprietatea de a scoate gruparea aminică din catena laterală a aminoacidului. În schimb, este introdusă o dublă legătură în poziţia $\alpha-\beta$ a catenei laterale cu formarea acidului trans-cinamic.

O astfel de enzimă este, în general, răspîndită în plante (S. Yoshida, M. Shimokoryama, 1965). Mai tîrziu, Neish a găsit o enzimă analoagă tirozinei (tirozinamonialiaza sau tiraza) şi care converteşte tirozina la acid p-hidroxitranscinamic sau p-cumaric (A.G. Neish, 1961).

În continuare, acidul p-cumaric este transformat printr-o reacţie de ortohidroxilare a fenolilor, cu ajutorul complexelor enzimatice fenolazice, în acid cafeic, ferulic şi sinapic, ca intermediari figurînd şi acizii fenil-lactic şi p-hidroxifenillactic, aşa cum au arătat Higuchi şi Brown în experienţe cu substanţe marcate.

Dacă oxidarea acidului p-cumaric la acid cafeic decurge mai simplu, transformarea acidului ferulic în alcool coniferilic are loc prin intermediul aldehidei coniferilice ca în schema:



Se pare că introducerea celei de a doua grupări hidroxil la acidul p-cumaric, în orto faţă de prima, este catalizată de o fenolază. O-metilarea acidului cafeic la acid ferulic, de unde rezultă grupările metoxil ale ligninei, se face cu ajutorul grupării S-metil al metioninei. Este vorba de o meta-O-metiltransferază a cărei coenzimă este formată din S-adenozil-metionină (B. J. Finkle, R. F. Nelson, 1963).

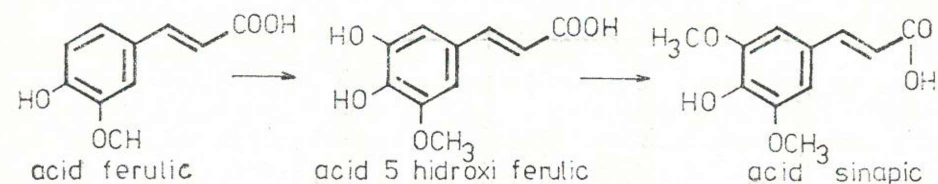
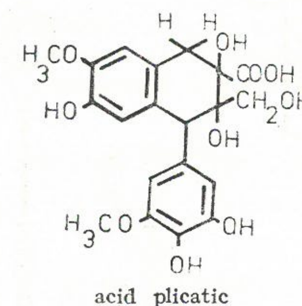


Fig. 58 — **Trecerea acidului ferulic în acid sinapic**

La angiosperme, care folosesc ca monomeri atît alcoolul coniferilic cît şi sinapic, trebuie introdusă şi o a doua grupare metoxil în cea de-a doua poziţie meta a acidului cinamic. Lucrările lui Mc Callo şi Neish, pe *Salvia*, au arătat că acidul sinapic poate fi sintetizat din acid ferulic marcat, iar acidul ^{14}C-sinapic este convertit în lignină. Ca intermediar în sinteza acidului sinapic se formează, mai întîi, acid 5-hidroxiferulic.

Acidul 5-hidroxi-ferulic se găseşte mai rar în plante sau în cantităţi reduse, ceea ce se poate explica prin metilarea foarte rapidă a noii grupări metahidroxil, de către o catehol-O-metiltransferază, pentru formarea acidului sinapic. Acizii sinapic şi ferulic ar constitui apoi originea grupărilor vaniloil- şi siringoil- din structura ligninei. De altfel, acidul sinapic-2-^{14}C este convertit de şase ori mai repede în sinapil-lignină, decît coniferil-lignina (T. Higuchi, S. A. Brown, 1963).

Cînd acidul 5-hidroxilferulic nu este metoxilat, datorită inhibării enzimei care realizează metoxilarea oxidrilului din poziţia 5, aşa cum se întîmplă la *Thuja plicata*, se formează acid plicatic care este un derivat lignanic al acidului mai sus citat. Acidul plicatic se transformă în thujaplicină, derivat tropolonic care se acumulează în cantitate mare, ori se ştie de la oraganismele animale că tropolonele inhibă funcţia catechol-O-metiltransferazelor (B. Bellean, J. J. Burba, 1961).



acid plicatic

Cercetări întreprinse pe plantule de *Pinus strobus* norvegian au arătat că treapta finală în formarea monomerilor ligninei constă în reducerea grupării carboxil a acizilor p-cumaric, ferulic sau sinapic, la o grupare metilol. Folosind substanţe marcate cu ^{14}C s-a demonstrat că coniferozida nu este utilizată, de către plantă, la formarea ligninei, dar că reprezintă, în schimb, o rezervă de alcool coniferilic. Din acestă rezervă se eliberează alcoolul, conform nevoilor plantei, sub acţiunea unei cambial-β-glucozidaze (K. Freudenberg şi colab., 1952).

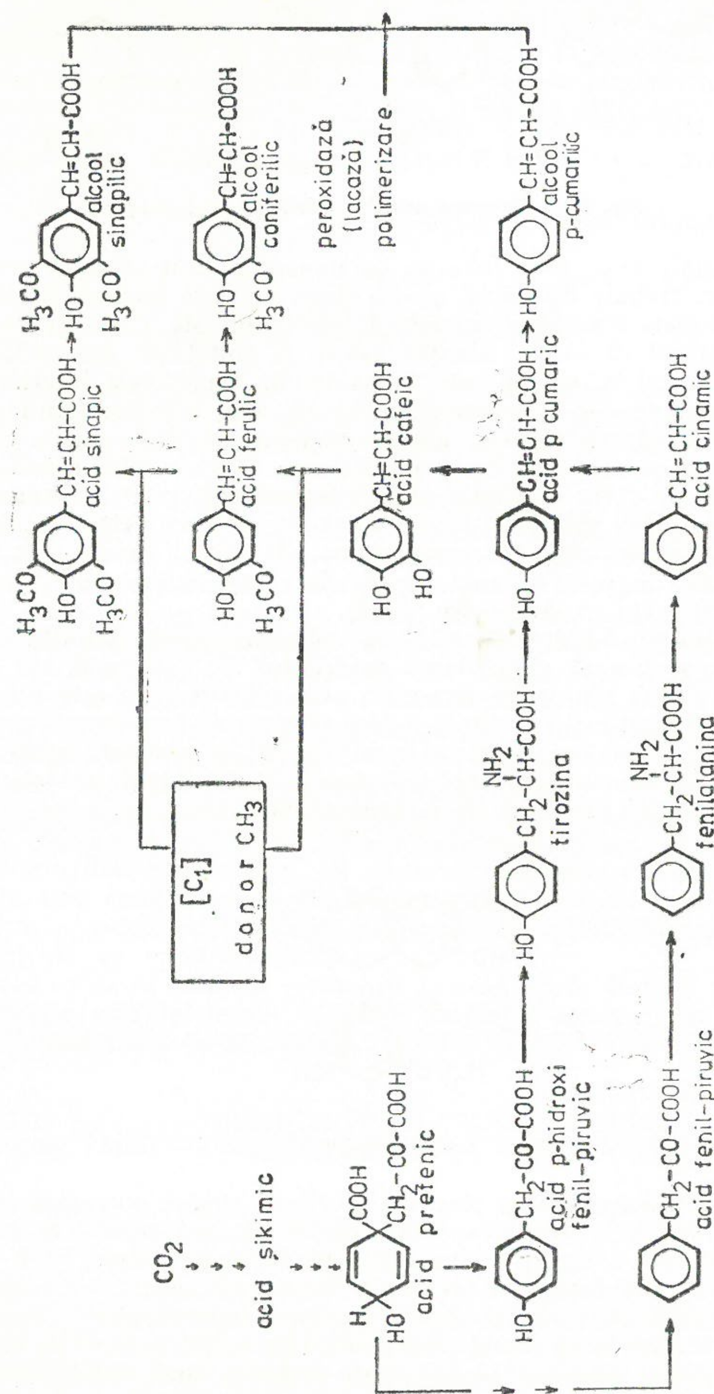


Fig. 59 — Formarea monomerilor lignanici (după S. A. Brown)

În schema elaborată de Brown sînt redate fazele prezentate în rîndurile de mai sus (S. T. Brown, 1964) (fig. 59).

Următoarea fază a biosintezei ligninei constă în dimerizarea monomerilor înfăţişaţi mai sus. Pentru aceasta, Freudenberg şi Schlüter (1955) au arătat că alcoolul coniferilic, ca şi ceilalţi fenoli cinamilici, amintiţi mai sus, sînt dehidrogenaţi pe cale enzimatică pentru a forma o serie de radicali liberi mezomeri, dotaţi cu o mare reactivitate (S. T. Brown, 1969; T. S. Sudikov şi col., 1971).

Pornind de la aceşti radicali liberi este posibilă condensarea a două molecule de alcool coniferilic (mezoferilic) în diverse poziţii, conform unei scheme la elaborarea căreia au contribuit Freudenberg, Seshadri, Bernfeld, Brown etc.

În prezenţa unei einzime dehidrogenante, de tip lacază (fenoldehidrogenază), două molecule de alcool coniferilic, sub formă de radical liber, suferă o cuplare la carbonul 2 din catena propanică, conducînd la dimeri de tipul celor reprezentaţi.

În ce ne priveşte, ne vom rezuma numai la trei tipuri de dimeri lignanici, aşa cum reiese din schemă şi anume tipul pinorezinol, tipul cubebină şi tipul conidendrină, deoarece numai aceştia au găsit aplicaţii în terapeutică (fig. 60, 61).

Fazele intermediare nu se cunosc încă cu destulă precizie, se ştie totuşi că acestea se petrec prin dehidrogenări succesive şi transport de electroni. În ce priveşte policondensarea la lignine, diferită după poziţia taxonomică a plantei considerate, aceasta nu ne mai interesează, ligninele obţinute la fabricile de hîrtie slujind ca materie primă pentru obţinerea vanilinei, prin degradare oxidativă industrială, sau pentru o serie de răşini sintetice.

2.7. Biosinteza compuşilor cu structură flavonoidică

Corpii cu structură aromatică de care am luat cunoştinţă în ultimile capitole proveneau prin închiderea unei catene, structura ciclică reprezentativă care rezulta fiind considerată cea provenind din acidul şikimic.

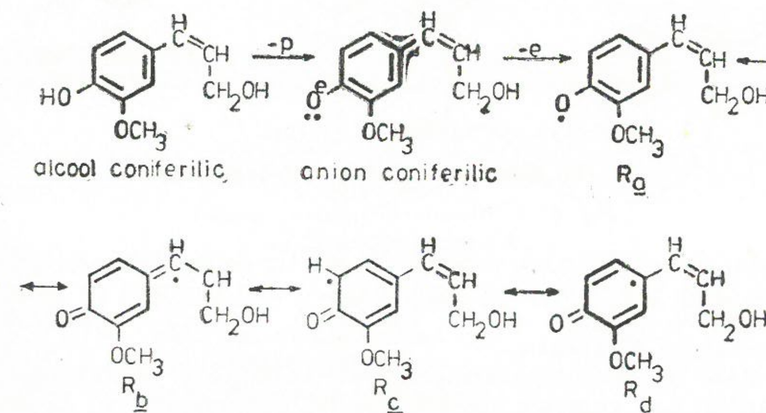


Fig. 60 — Produşi de mezomerizare ai alcoolului coniferilic sub formă de radicali liberi

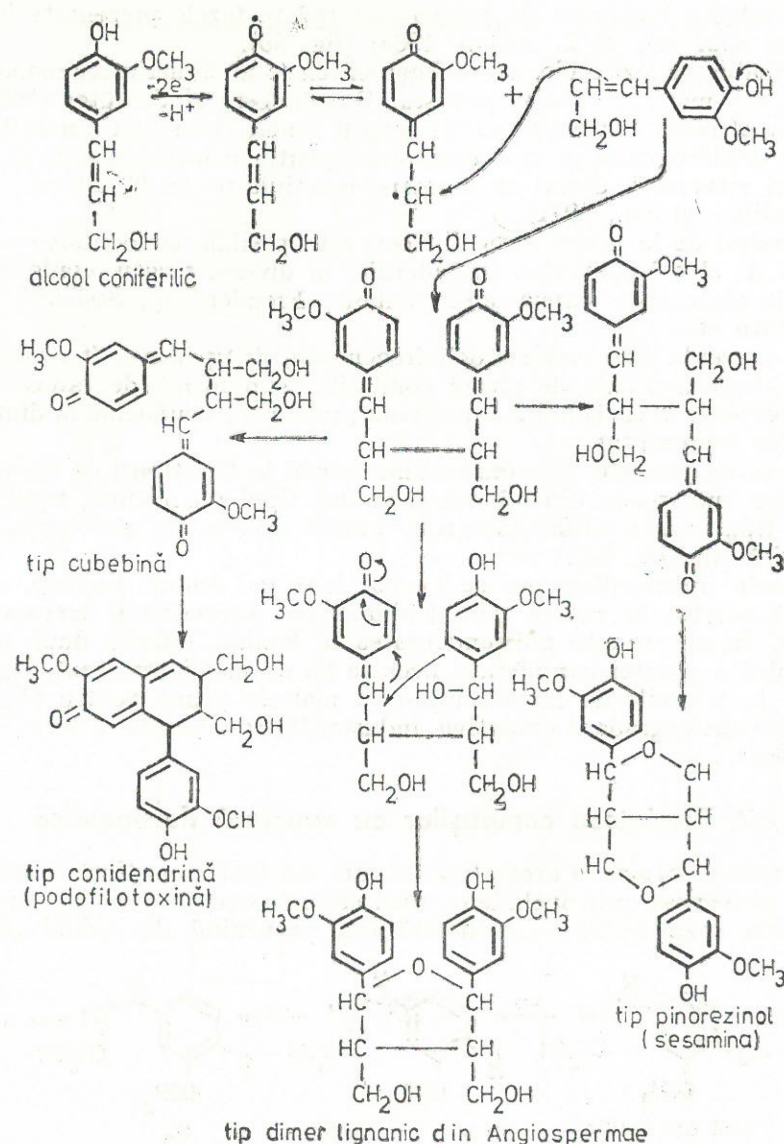


Fig. 61 — Biosinteza dimerilor lignanici

Dacă acestui sistem ciclic i se asociază un alt tip de aromatizare, prin acil-condensare, vom asista la biosinteza mixtă a unor compuşi cu amplă răspîndire în lumea vegetală şi care furnizează, totodată, preţioase medicamente arsenalului terapeutic.

Ca atare, în biosinteza structurii flavonoidice o importanţă deosebită o capătă, aşa cum s-a demonstrat de nenumărate ori în decursul ultimilor trei decenii, formarea unui schelet de bază difenil-propanic, $C_6—C_3—C_6$.

Încă din 1952, Mentzer preconizase că structura flavonoidică se formează prin condensarea unui acid fenil-propanic cu o moleculă de floroglucină, ceea ce nu era departe de adevăr (H. Rzadkowska—Bodalska, W. Olechnowicz—Stepien, 1973).

Cercetări ulterioare au arătat că ciclul A, cel al floroglucinei, se formează din unităţi $[C_2]$ pe cînd ciclul B, confirmînd presupunerea lui Mentzer, se formează din unităţi fenil-propanice, pe calea acidului şikimic.

În ce priveşte derivatul fenil-propanic necesar închiderii ciclului B, acesta este un derivat cinamic care se formează pe calea obişnuită de biosinteză a nucleului aromatic, adică cea a acidului şikimic.

Aşa cum reiese din figură, derivatul fenil-propanic, sub formă de acid hidroxi- sau metoxi-cinamic, nu participă, în continuare la biosinteza nucleului flavonoidic ca atare, ci sub formă activată cu ajutorul coenzimei A. Aceasta face ca derivatul cinamil-coenzimă A să poată fi condensat, în continuare cu unităţile $[C_2]$, sub formă de acetil- sau malonil-coenzimă A (14). Condensarea are loc în trepte, iar fiecare unitate de doi

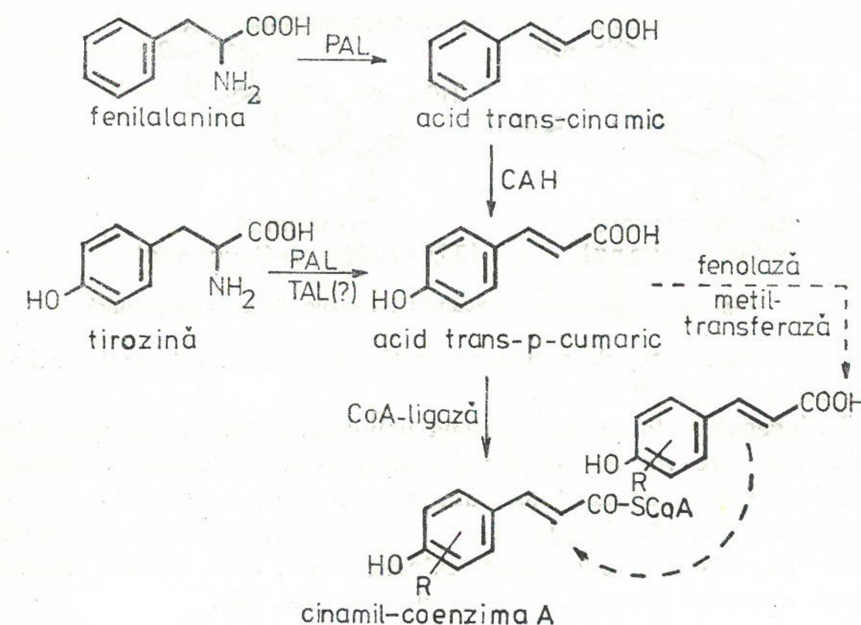


Fig. 62 — **Formarea şi activarea derivatului fenilpropanic (ciclul B)**

PAL: fenilalaninamonialiază
TAL: tirozinamonialiază
CAH: cinamicacid-4-hidroxilază
R: grupă OH sau OCH_3 în diferite poziţii ale ciclului B

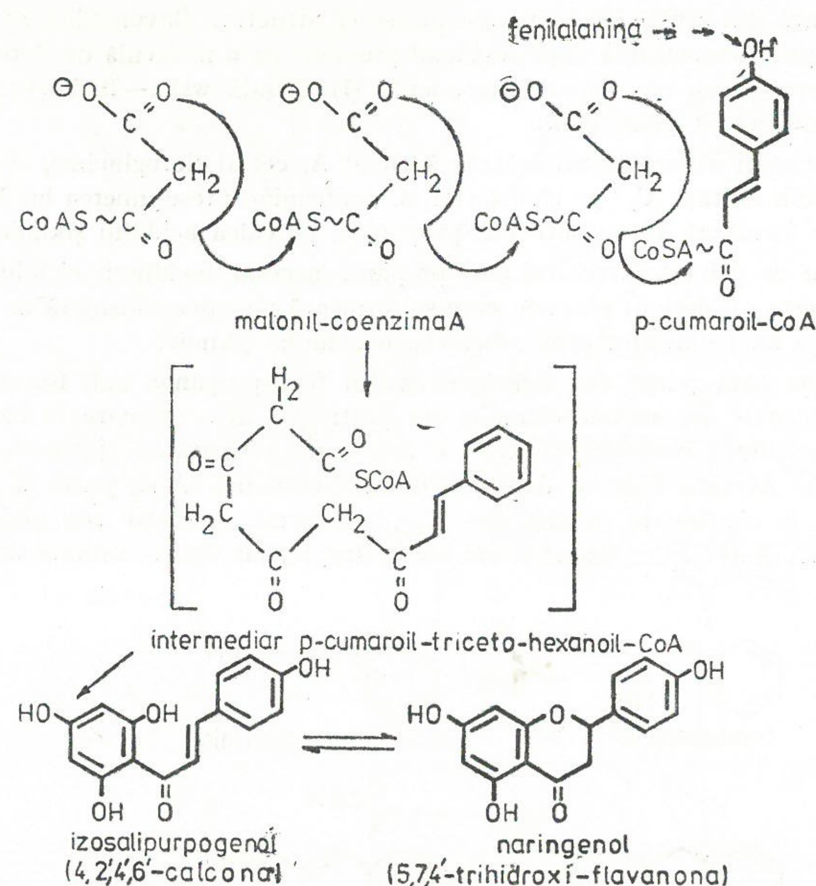


Fig. 63 — Închiderea nucleului flavonoidic (2-fenilbenzopiranic)

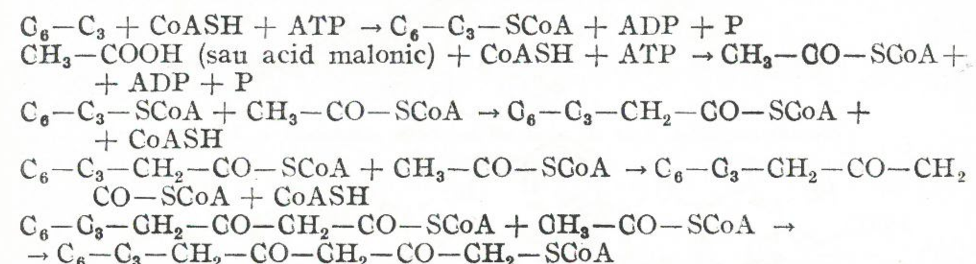
atomi de carbon este, de asemenea, activată sub formă, mai probabil, de malonil-coenzimă A (fig. 62).

La început se formează o catenă poli-cetometilenică, din şase atomi de carbon şi care vor închide ciclul floroglucinei ca urmare a eliminării unei molecule de coenzimă A şi a unui proces de enolizare a 1,3,5-triceto-ciclohexanului format. Se ajunge, în felul acesta, la derivatul difenil-propanic ($C_6-C_3-C_6$) sub forma calconei care, apoi, închide definitiv structura nucleului flavonic, printr-o ciclizare (fig. 63).

Schema de mai sus, elaborată întîi de Birch şi Donovan (1953), a fost extinsă de Grisebach (1962) şi apoi reluată şi demonstrată în numeroase experienţe de autori ca Grisebach, Barz, Sutter, Amrhein, Zenk, Resnik, Urban, Underhill, Watkin, Neish, Geissman, Harborne, Swain etc.

Condensarea p-cumaroil-coenzimei A are loc în direcţia de la dreapta la stînga, după sistemul cap-coadă, din schema de mai jos şi se produce

după următoarele secvenţe, catalizarea sa fiind asigurată de o calcon-flavanon-sintetază:



$C_6-C_3 + CoASH + ATP \rightarrow C_6-C_3-SCoA + ADP + P$

CH_3-COOH (sau acid malonic) $+ CoASH + ATP \rightarrow CH_3-CO-SCoA + ADP + P$

$C_6-C_3-SCoA + CH_3-CO-SCoA \rightarrow C_6-C_3-CH_2-CO-SCoA + CoASH$

$C_6-C_3-CH_2-CO-SCoA + CH_3-CO-SCoA \rightarrow C_6-C_3-CH_2-CO-CH_2-CO-SCoA + CoASH$

$C_6-C_3-CH_2-CO-CH_2-CO-SCoA + CH_3-CO-SCoA \rightarrow C_6-C_3-CH_2-CO-CH_2-CO-CH_2-SCoA$

fenil-piruvil-triceto-hexanoil-CoA

Fig. 64 — Elongarea catenei policeto-metilenice după condensarea primei unităţi acetat cu radicalul fenil-piruvic

Ciclizarea şi aromatizarea catenei policeto-metilenice, la nucleul de floroglucină, are loc prin eliminarea unei ultime molecule de coenzimă A cînd se închide ciclul 1,3,5,-triceto-ciclohexanolului care, apoi, printr-o tautomerie enol-cetonă, configurează structura trifenolică a floroglucinei.

Că aşa stau lucrurile, iar că oxidrilii din ciclul A al calconelor trebuie să fie totdeauna în poziţiile 2', 4', 6', iar la celelalte flavonoide în poziţiile 5 şi 7, a fost demonstrat cu ajutorul substanţelor poziţional marcate şi utilizate în experienţele de biosinteză *in vivo*. (fig. 65)

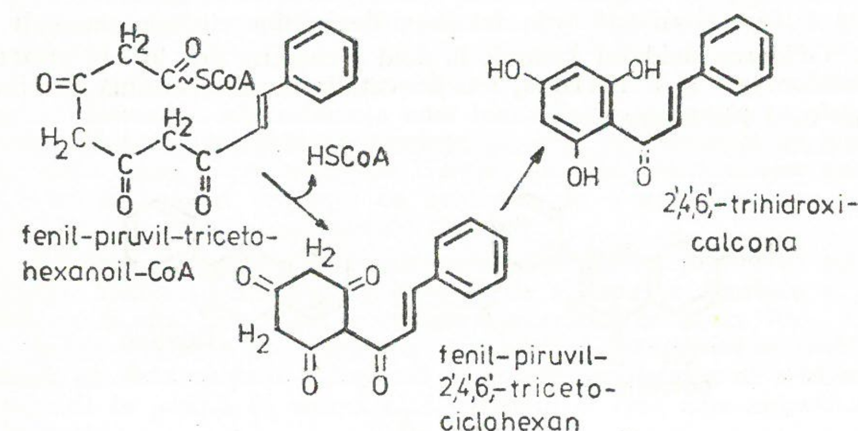


Fig. 65 — Închiderea ciclului floroglucinic în timpul biosintezei calconei

Grupările oxidril din poziţiile 2', 4', 6' la calcone şi 5, 7 la nucleul benzopiranic sînt obligatorii, deoarece ele provin dinfuncţiile carboxil ale radicalilor acetil utilizaţi de celula vegetală sub formă de acetil- sau malonil-coenzimă A (fig. 66).

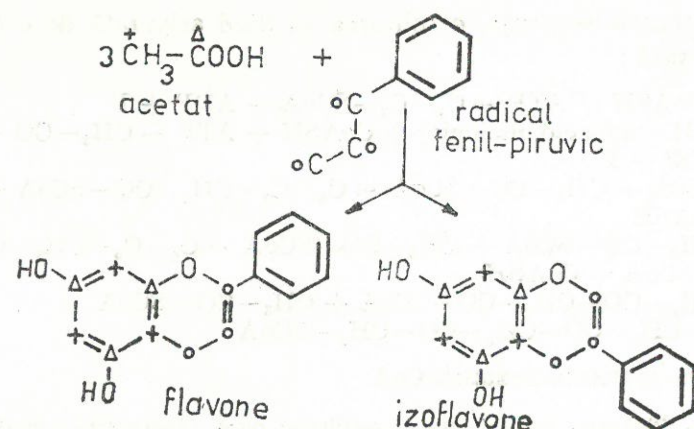


Fig. 66 — Originea atomilor de carbon și a grupărilor oxidril în nucleul flavonic

În ce privesc izoflavonele, cu toată poziția radicalului fenil la carbonul 3, ceilalți atomi de carbon ai restului piruvil rămîn în aceleași poziții, radicalul fenil fiind cel ce se mută (D. J. Reed și colab., 1973).

Prin marcarea diferențiată a atomilor de carbon ai restului piruvuil, se poate constata că atît în calcone, cît și în flavone și izoflavone, atomii de carbon 2, 3 și 4′ au, de fiecare dată, aceeași origine (fig. 67).

În ce privește hidroxilarea în ciclul fenilic substituit în poziția 2, aceasta a fost clarificată prin folosirea derivaților cinamici marcați cu tritiu. Oxidarea acidului cinamic la acid p-cumaric are loc în prezența elementelor apei și a NADPH, reacție catalizată de o enzimă specifică, cinamic-acid-4-hidroxilaza.

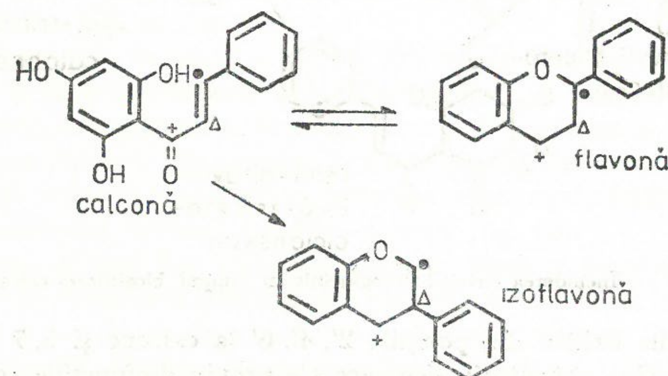


Fig. 67 — Locul atomilor de carbon 2, 3, 4 în structura calconelor, flavonelor și izoflavonelor

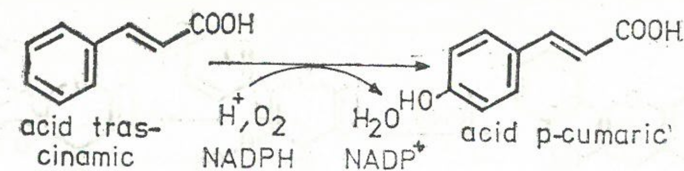


Fig. 68 — Conversia acidului cinamic în acid 4-hidroxicinamic (p-cumaric)

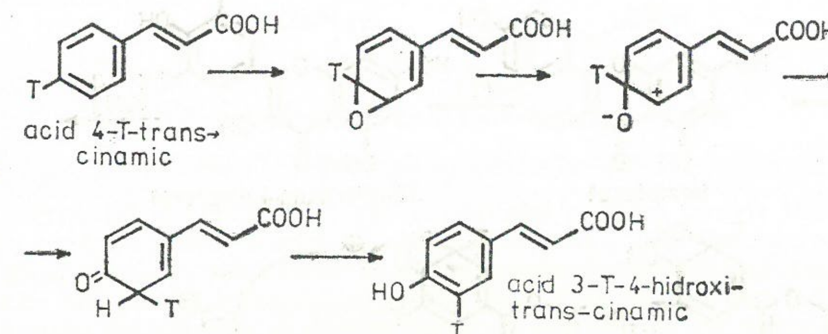


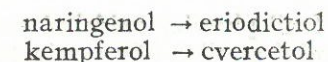
Fig. 69 — Fazele conversiei acidului cinamic la acid p-cumaric

O încercare de a explica secvențele intermediare ale acestei reacții au făcut-o Reed și colaboratorii, folosind acid 4-T-cinamic și un preparat microzomal din frunze de *Cicer arietinum.* Conform presupunerilor autorilor citați se formează un carbocation care primește atomul de tritiu, din poziția 4′, se trece prin stadiul de chinonă, din care apoi se formează gruparea hidroxil.

Hidroxilarea poate avea loc și direct pe nucleul fenilic substituit din structura flavonică, sub influența unor hidroxilaze care au fost izolate din diverse substrate vegetale, ca semințe încolțite sau plantule de *Fagopyrum aesculentum*, *Cicer arietinum*, *Salvia spendens*, *Petroselinum sativum* etc. S-au determinat secvențe ca acid cinamic → acid p-cumaric → acid cafeic → acid ferulic → acid sinapic (fig. 69).

Folosind homogenate de *Pisum sativum* încolțită și precursori marcați cu tritiu, Sutter și Grisebach (1969), pe de o parte și Amrhein și Zenk (1969), pe de alta, au stabilit secvențele reprezentate în figura 70.

Într-o altă serie de experiențe, Grisebach și Barz (1969) au izolat din frunzele de *Beta vulgaris* o fenolază, care are proprietatea de a introduce un oxidril în poziția 3′ atunci cînd carbonul 4′ este deja hidroxilat, ca de exemplu :


naringenol → eriodictiol
kempferol → cvercetol

Cît privește metoxilarea grupărilor oxidril din nucleul fenilic substituit în poziția 2, este catalizată de metiltransferaze existente (identificate și chiar izolate) într-un mare număr de specii vegetale, transferul grupării metil fiind asigurat de S-adenozil-L-metionină (SAM).

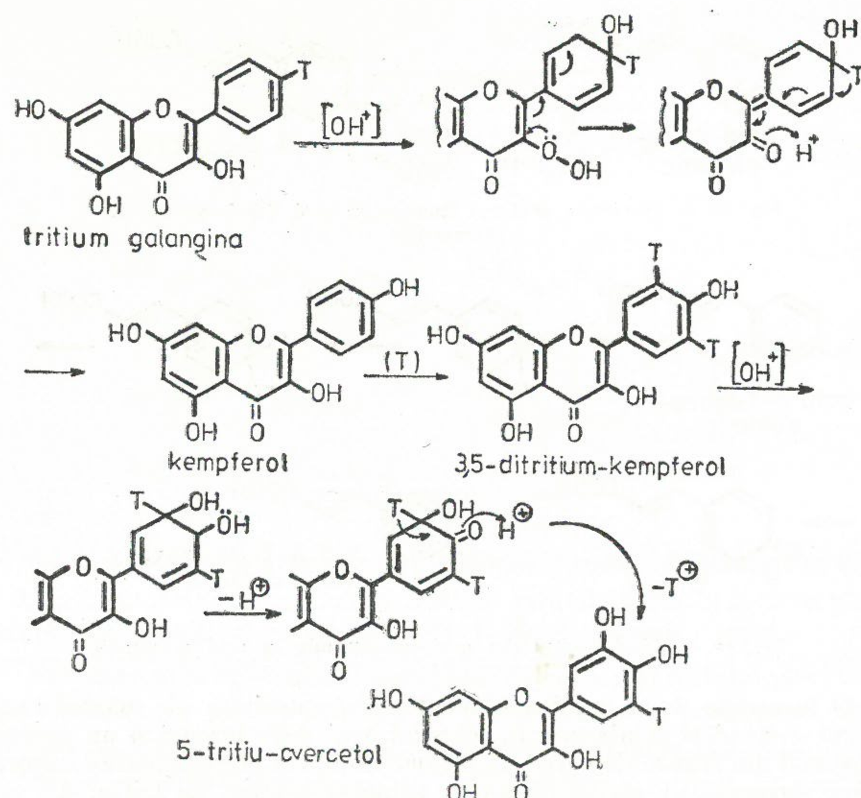


Fig. 70 — Hidroxilarea în nucleul fenilic substituit

Un loc deosebit de important în biosinteza nucleului flavonic îl are oxidrilul din poziția 3. Acesta posedă proprietăți speciale, fiind, din anumite puncte de vedere, cel mai activ dintre oxidrilii nucleului flavonoidic. Se cunosc din schemele prezentate anterior modalitățile de introducere a uneia sau mai multor grupări oxidril pe nucleul fenilic substituit la C2. Acest lucru se petrece, după cum s-a văzut, cînd în mecanismul biosintetic respectiv, precursorul fenilului substituit este format din acid transcinamic. Dacă țesutul vegetal care biosintetizează substanțe flavonice utilizează acidul fenil-piruvic, provenit din oxidarea dezaminativă a fenilalaninei, în acest caz se formează acid fenilenolpiruvic, de regulă sub forma sa fosforilată.

Prin enolizarea acidului fenil-piruvic, oxidrilul care ia naștere prin migrarea protonului de la radicalul metilen către oxigenul cetonic, prefigurează, conform schemei biogenetice a lui Grisebach, oxidrilul de la C3 al flavonolilor. În felul acesta, oxidrilul de la C3 este preformat în precursorii biogenetici ai flavonolilor, aspect ce nu poate fi constatat în cazul precursorilor flavonelor.

Relativ la enolizarea acidului fenil-piruvic, aceasta are loc în cadrul procesului general de tautomerie enol-cetonă, după un mecanism care probabil se desfășoară în trepte (fig. 71).

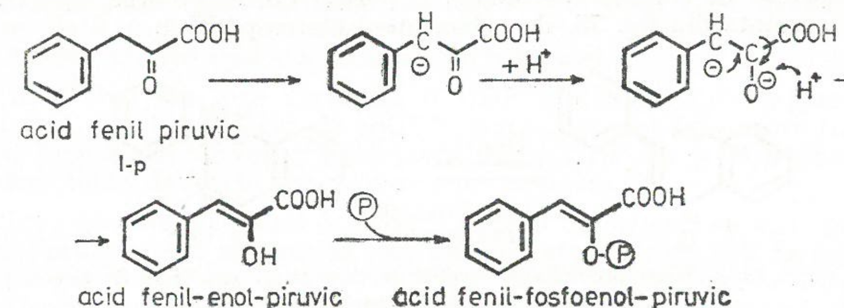


Fig. 71 — Enolizarea acidului fenil-piruvic

Probabil, datorită prezenței carboxilului acidului piruvic tautomerizarea are loc conform tipului de enolizare în mediu acid. Protonul rezultat din disocierea carboxilului exercită un atac electrofil asupra funcției cetonice, ceea ce determină migrarea unui proton de la radicalul metilen, labilizarea unui atom de hidrogen și expulzarea sa ca proton care va reechilibra, în final, carboxilul disociat. Detaliile acestei reacții sînt redate în fig. 72.

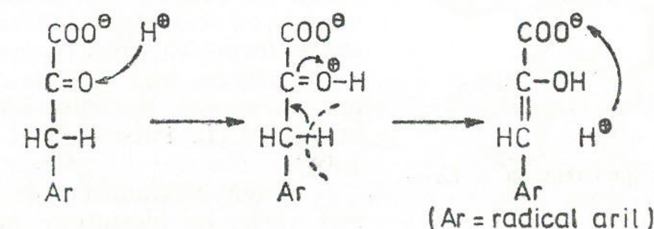
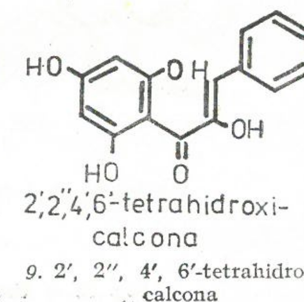


Fig. 72 — Formarea oxidrilului enolic în acidul fenilenol-piruvic

Reacțiile prezentate mai sus, fac ca existența oxidrilului de la C3 din structura flavonolilor, flavononolilor, catehinelor, antocianidolilor etc., să fie prefigurată încă din structura calconelor-precursor corespunzătoare.

La închiderea ciclului piranic, apoi, din calconă, se formează în primul rînd flavonone sau flavononoli și această reacție este catalizată de o calcon-flavonon-izomerază, prima de acest gen implicată specific în biosinteza flavonoidelor. Experiențe efectuate pe semințe în germinație de *Trifolium subterraneum* și *Cicer arietinum* au demonstrat că calcona este cel mai apropiat precursor pentru flavononă. Preparatele enzimatice obținute din semințe de soia, purificate, convertesc 4, 2', 4'-trihidroxi-calcona la (—)-(2S)-7,4'-dihidroxi-flavanonă. Studiile ste-



9. 2', 2'', 4', 6'-tetrahidroxi-calcona

reochimice întreprinse cu două izoenzime calcon-flavonon-izomeraze, din semințe încolțite de *Phaseolus aureus*, au arătat că un proton (deuteron) este introdus în molecula flavanonei, la închiderea inelului heterociclic, în mod specific de configurație axială, în poziția C3. Este vorba, așa cum se poate constata din fig. 73, de o biosinteză stereospecifică.

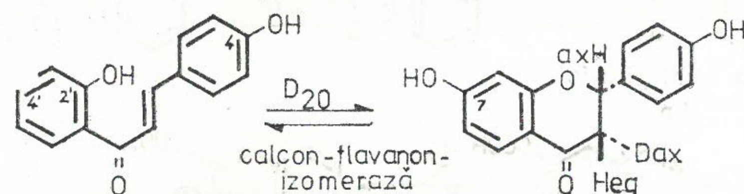
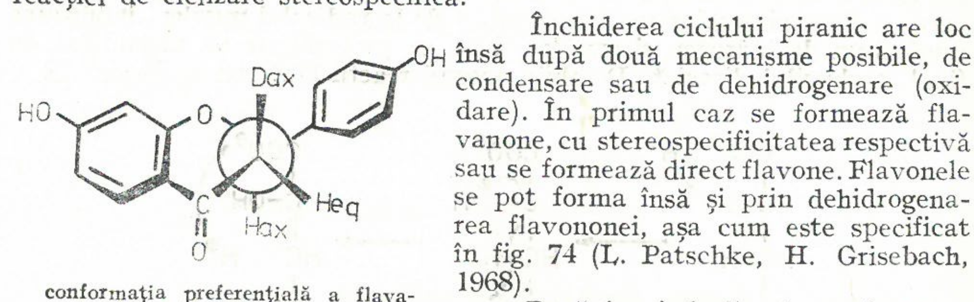


Fig. 73 — Stereospecificitatea reacției de izomerizare catalizată de calcon-flavonon-izomerază: *ax:* axial, *eg:* ecuatorial

De fapt, calcon-flavonon-izomeraza există în diverse plante într-o mare varietate de izoenzime, autentice și nu diferențiate numai prin configurația lor proteică.

În ce privește conformația stereochimică a flavononei este urmarea reacției de ciclizare stereospecifică.



conformația preferențială a flavanonei

Închiderea ciclului piranic are loc însă după două mecanisme posibile, de condensare sau de dehidrogenare (oxidare). În primul caz se formează flavanone, cu stereospecificitatea respectivă sau se formează direct flavone. Flavonele se pot forma însă și prin dehidrogenarea flavononei, așa cum este specificat în fig. 74 (L. Patschke, H. Grisebach, 1968).

Dacă în rîndurile de mai sus a fost vorba de biosinteza nucleului flavonic, ca atare, trebuie menționat că în plante, în general sînt mai răspîndite glicozidele flavonice (flavonozidele), agliconii reprezentînd elemente de degradare hidrolitică sau stadii intermediare din cursul biosintezei.

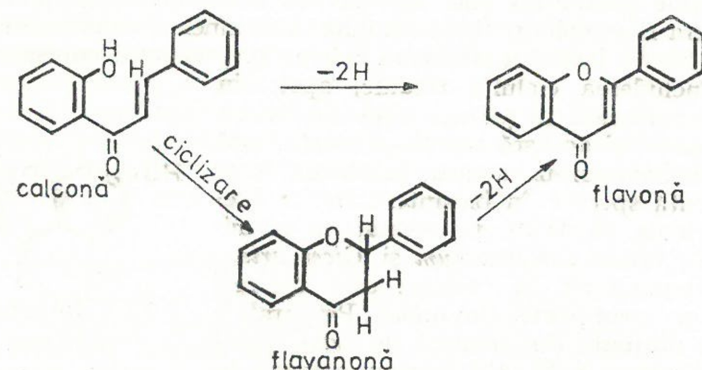


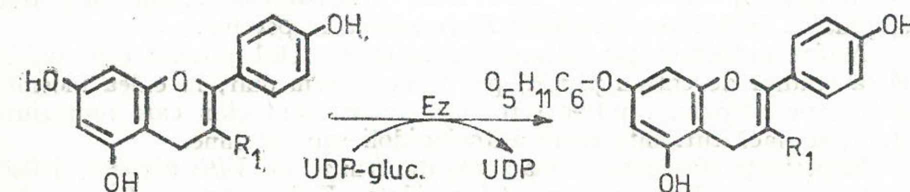
Fig. 74 — Formarea flavanonei și flavonei din calconă

Reacțiile de glicozidare sînt catalizate de către enzime specifice, glicozil-transferaze, care dirijează gruparea glicozil (există o specificitate de oză) după poziția hidroxilului glicozidat. Astfel, din suspensia de cultură de celule de *Petroselinum crispum*, au fost izolate două glicoziltranferaze diferite, după cum dirijează glicozidarea în poziția 7 sau 3. Aceleași enzime au fost izolate apoi din frunzele de pătrunjel.

În primul caz este vorba de o UDP : glucoz/flavonol-7-0-glucoziltransferază, în al doilea caz de o UDP : glucoz/flavonol-3-0-glucozil-transferază. Donorul de radicali glucozil poate fi atît UDP- cît și TDP-glucoza. Cele două tipuri de reacții sînt reprezentate în figura 75.

La o grupare glicozidică deja fixată la unul din oxidrili se mai poate adăuga încă una sau mai multe oze, transportate și fixate sub formă de legătură glicozidică, tot de o glicozil-transferază. Astfel, apigenol-7-0-glucozida (cosmosiozida) mai poate lega glicozidic, de molecula de glucoză, încă o moleculă de apioză, pentru a rezulta apiozida (apigenol-7-0-apiozil-glucozida. (Fig. 76)

Cît privește celelalte grupe de flavonoide, acestea reprezintă particularizări ale biosintezei nucleului fenil-2(3)-benzo-piranic, în sensul complicării structurii deja formate sau trecerea la diferite grade de oxidare a ciclului piranic. Astfel, izoflavonele (fig. 77) pot suferi diferite procese de oxidoreducere la ciclul piranic și ciclul fenilic substituit pentru a



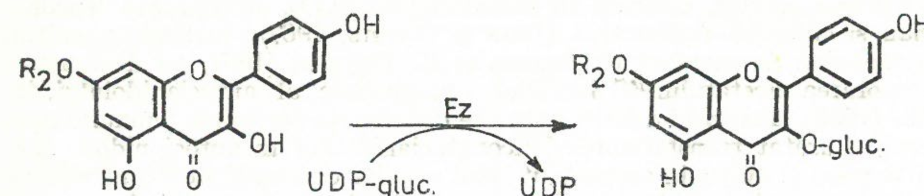


Fig. 75 — Glicozidarea flavonelor în pozițiile 7 sau 3

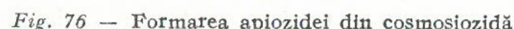


Fig. 76 — Formarea apiozidei din cosmosiozidă

forma o serie de compuşi dotaţi cu importante calităţi terapeutice. În figura 77 sînt redate relaţiile biogenetice prin care, din izoflavone, se formează substanţe active ca rotenonele, cumestanii sau pterocarpanii (43).

Hrănind plantule de *Derris elliptica* cu fenilalanină-3-^{14}C, L. Crombie, C. L. Green şi D. A. Whiting (1968) au găsit 87% din radioactivitate în rotenona formată.

Cele arătate pînă în prezent demonstrează că fiecare grupă de flavonoide poate proveni dintr-un precursor $C_6—C_3$ diferit sau dintr-o matrice comună $C_6—C_3—C_6$, dar care trece printr-o cale biosintetică diferită, pînă la închiderea structurii flavonoidice respective.

Astfel, antocianidolii, flavonoide în care ciclul piranic este oxidat pînă la stadiul de cation piriliu, pot trece intermediar, în calea biosintetică corespunzătoare, printr-o structură de leucoantocian care reprezintă, de fapt, o placă turnantă către antocianidoli sau catehine.

Experienţe efectuate cu macerate din frunze de *Vitis vinifera, Viburnum tomentosum, Parthenocissus tricuspidata, Hedera helix, Fagus silvatica, Crataegus oxyacantha,* care conţin o enzimă ce are calitatea de a decolora antocianidolii sau antocianozidele, denotă că aceştia pot fi incluşi pe cale enzimatică, în circuitul celorlalte structuri flavonoidice.

În ce privesc precursorii care conduc la formarea nucleului fenil-benzo-piriliu, sînt aceiaşi ca şi pentru celelalte flavonoide. Astfel, plantule de *Uncaria gambir*, crescute în atmosferă de $^{14}CO_2$, sintetizează leucoantocian şi catehină radioactivă (Dass şi Griffits, 1967); lucrînd cu culturi din rădăcină de morcovi N. Sugano şi K. Hayashi (1967) au demonstrat incorporarea acetatului-^{14}C în ciclul floroglucinic al antocianidolului, iar Hillis (1956), analizînd diferite extracte din scoarţa sau inima lemnului unor arbori, a arătat transformarea leucoantocianidolilor în antocianidoli. Aceiaşi Sugano şi Hayashi au stabilit rolul acizilor cinamici, în dauna aminoacizilor aromatici, pentru biosinteza antocianilor în culturile de ţesuturi de morcov (1968), ca şi incorporarea alanin-U-^{14}C şi a piruvatului-1-^{14}C în molecula antocianului, dar după ce cei doi precursori au fost convertiţi în PEP (1967).

În altă ordine de idei, F. Constabel (1968), H. Scherf şi M. Z. Zenk (1968), sau W. E. Hillis şi T. Swain (1957), au arătat importanţa

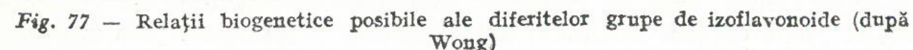


Fig. 77 — Relaţii biogenetice posibile ale diferitelor grupe de izoflavonoide (după Wong)

prezenței glucozei, dar mai ales a luminii, pentru intensitatea sintezei de antociani. Biosinteza leucoantocianului este foarte importantă, atît pentru trecerea către antociani dar și a altor flavonoide, îndeosebi taninuri catehice. Dacă unele baze purinice și pirimidinice inhibă, ca antagoniști, sinteza antocianilor, riboflavina în schimb stimulează acestă sinteză. După părerile lui Siegelman și Hendricks (1957), o flavoproteină se comportă drept fotoreceptor pentru energiile înalte, cu alte cuvinte tocmai elementul primar în inducerea formării de antociani.

Lucrînd cu plantele de *Impatiens balsamina*, M. Bopp și B. Mathis (1959) au dovedit că după un număr de zile, plantulele ținute la întuneric produc numai leucoantociani, pe cînd cele continuu luminate sintetizează și antocian. După 16 zile de la germinare se produce numai antocian, cantitatea de leucoantocian scăzînd aproape la zero. (vezi tabelul 11).

TABELUL 11

Biosinteza leucoantocianului și antocianului în plantulele de Impatiens balsamina

vîrsta plantulei	întuneric		lumină	
ziua	leucantocian	antocian	leucantocian	antocian
1	–	–	–	–
3	–	–	–	–
5	+	–	+	–
6	+	–	+	+

În semințele fructelor de cătina albă *(Hippophaë rhamnoides)* a fost evidențiată, în urma oxidării, existența unui complex antocianic format din pelargonidol, cianidol și peonidol, pe cînd în pericarpul acelorași fructe, prezența flavonozidelor a trei agliconi flavonici, kempferol, cvercetol și izoramnetol. Existența acestor substanțe poate fi explicată dacă se admite prezența unor leucoantociani, formați dintr-un precursor biogenetic comun și care, funcție de condițiile metabolice, dă naștere la antociani sau flavonoli. În figura 78 este redată această supoziție (Em. Grigorescu, U. Stănescu, 1967).

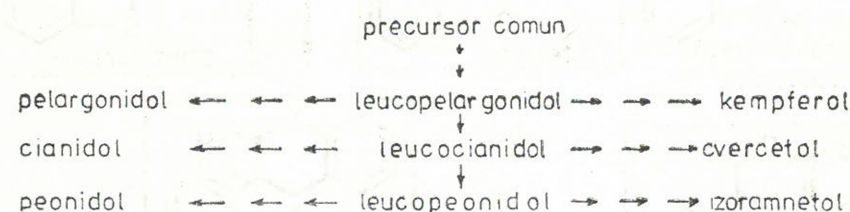


Fig. 78 — Formarea antocianidolilor sau flavonolilor din leucoantocianidolii din fructele de *Hippophae rhamnoides*

În concluzie, conform schemei elaborate de Haslam și Jacques (1974) se poate explica biosinteza antocianilor și catehinelor, prin intermediul leucoantocianidolului, dar pornind de la aceeași calconă, precursorul comun al tuturor flavonoidelor.

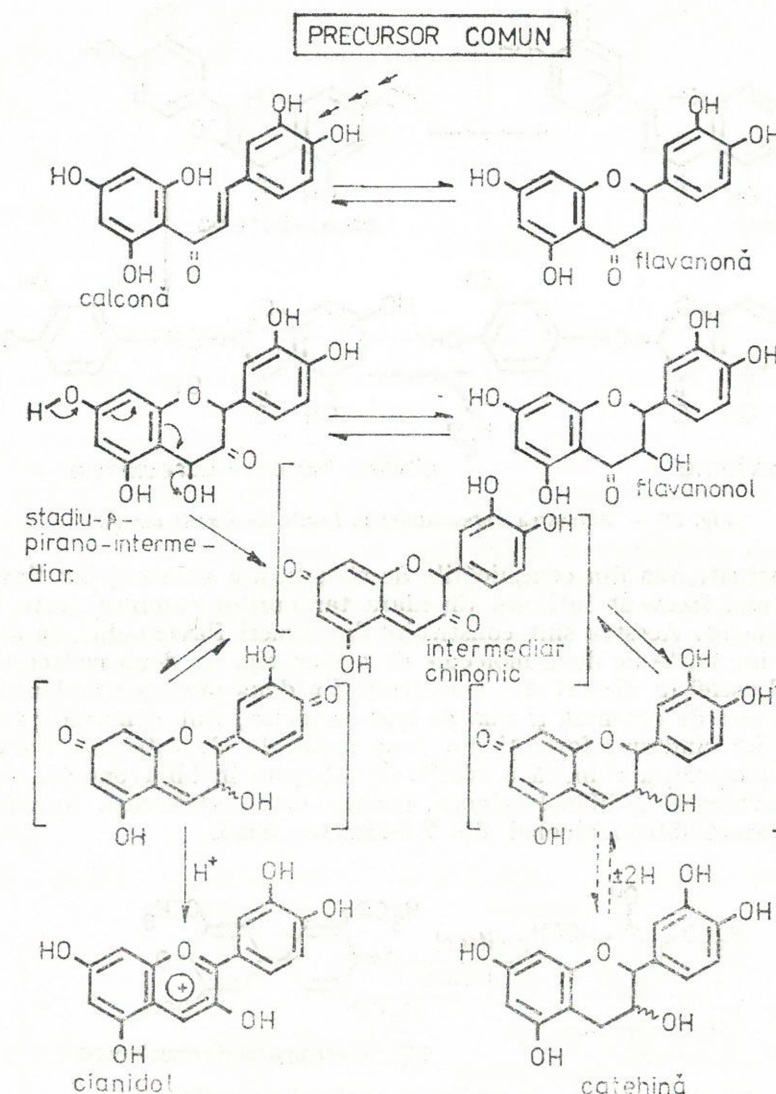


Fig. 79 — Modul de formare al antocianidolilor și catehinelor în metabolismul flavonoidic

O structură deosebită printre flavonoidele simple este și cea a auronelor. Derivați de benzofuran (nu de benzopiran ca toate celelalte flavonoide), auronele se formează însă, din punct de vedere biogenetic, tot din calcone. Ele sînt, de fapt, din punct de vedere structural, benzol-cumaranone.

Astfel, buteina (2′, 3,4,4′-tetrahidroxicalcona) suferă o epoxidare la dubla legătură din catena de propan, rezultînd o epoxibuteină. Prin ciclizare, cu închiderea unui ciclu furanic, rezultă o dihidroxi-auronă care, prin pierderea unei molecule de apă, trece în aurona corespunzătoare (3′,4,4′-tetrahidroxiaurona), denumită în acest caz aureuzidină (Fig. 80).

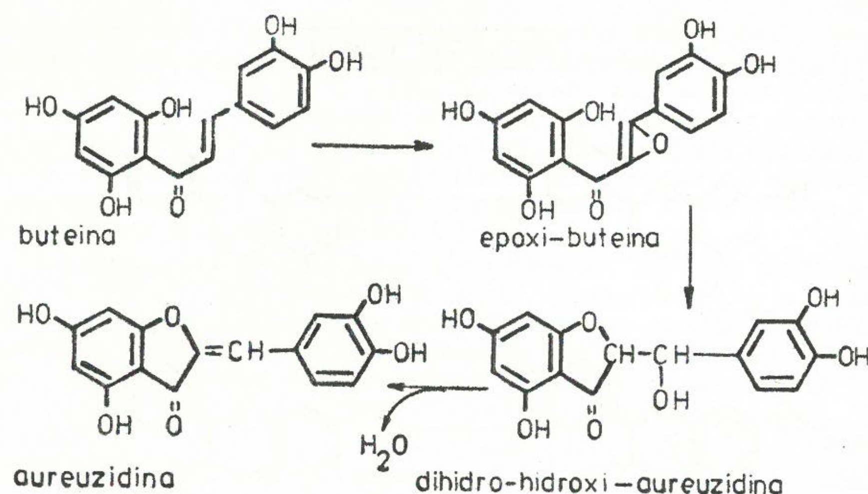


Fig. 80 — Formarea aureuzidinei în florile de *Oxalis cernua*

În sfîrșit, una din complicările de structură a substanțelor flavonoidice, cel mai frecvent întîlnită (în afara taninurilor catehice), este cea a biflavonoidelor. Acestea sînt constituite din dimeri flavonoidici, la a căror structură iau parte fie două molecule de același tip, fie două molecule diferite. Cînd astfel de dimeri sînt constituiți din două molecule de leucoantocian, sau una de catehină și una de leucoantocian, sînt denumiți proantocianidoli, iar cînd sînt formați din două molecule de catehină, flobafene.

În compoziția chimică a coniferelor, bogate în biflavonoide, au fost puse în evidență p-difenol-oxidaze, enzime care catalizează formarea 3, 3',5,5-tetrametildifenochinonei din 2,6-dimetoxifenol.

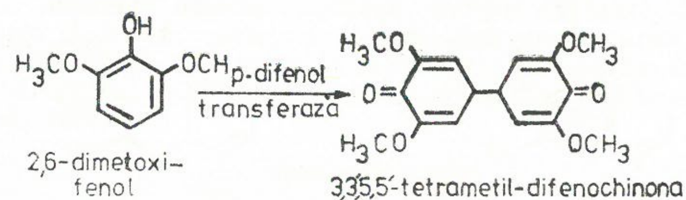


Fig. 81 — Reacția de condensare catalizată de polifenol-oxidază

În mod asemănător și probabil același tip de enzime, catalizează formarea unor biflavonoide ca ginkgetolul, din condensarea apigenolului cu derivatul său metilat în 4' și 7, (R.C. Cambie, 1966; R.C. Cambie, M. A. James, 1967). (Fig. 82)

2.8. Biosinteza derivaților de condensare a unităților acetat

Acidul piruvic, care el însuși poate fi considerat un metabolit al ciclului fotosintezei, poate să sufere o serie de reacții, deosebit de importante pentru biogeneza multor principii active. Astfel conform figurii

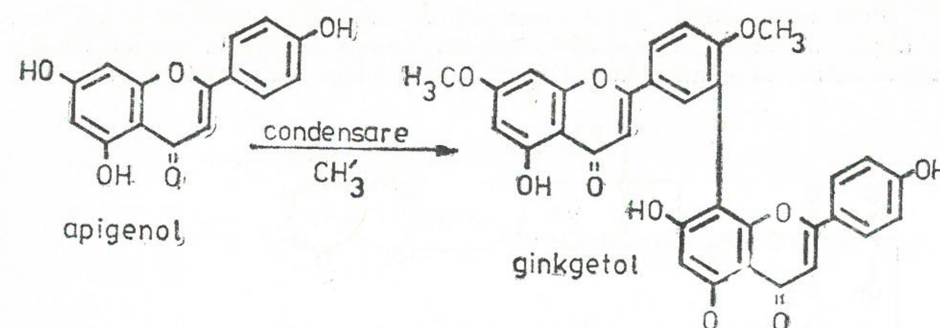


Fig. 82 — Biosinteza ginkgetolului

83, el se poate decarboxila la acetaldehidă care, în urma oxidării, conduce la acid acetic. Acesta, prin legare sub formă de ester cu cofactorul unei transacilaze, prezentă în toate celulele organismelor vii, coenzima A, alcătuiește o formă foarte mobilă a acidului acetic, acetilcoenzima A, în care el devine deosebit de reactiv și este socotit ca o unitate biogenetică $[C_2]$, mai numit și *„acid acetic activat"*.

La plante se pare, însă, că mai există o posibilitate de formare a acetil-CoA. 5-Fosfo-ribuloza, important component al ciclului fotosintezei, poate fi scindată prin intervenția unui sistem enzimatic adecvat, în aldehida glicolică și aldehida 3-fosfo-glicerică. Prima este oxidată și fosforilată, pentru ca prin cuplare cu coenzima A să furnizeze, și pe această cale, acetil-CoA. (Fig. 84)

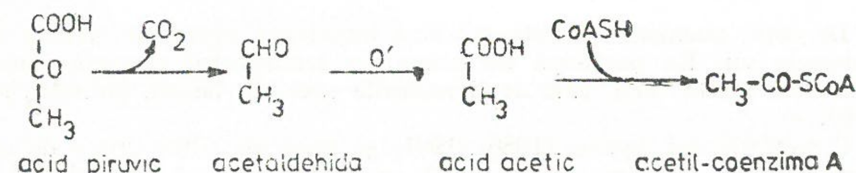


Fig. 83 — Formarea acetilcoenzimei A

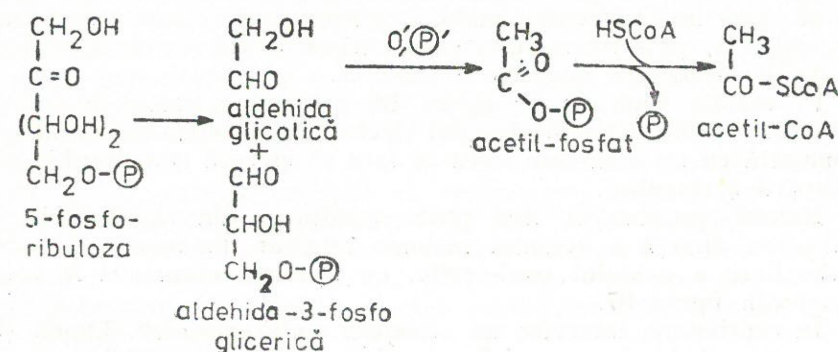


Fig. 84 — Formarea acetil-CoA din fosforibuloză

Avînd rolul de a cataliza transferul de grupe acil, legătura dintre coenzima A și radicalul acetil se realizează pin intermediul unei grupări tiol (vezi formula) ceea ce explică marea sa mobilitate.

Prin intermediul acetil-coenzimei A, radicalii acetil se leagă între ei, după sistemul „cap-coadă", într-un număr oarecare, putînd să dea naştere astfel, unor lungi lanţuri policetometilenice, ca în reacţia (Fig. 85):

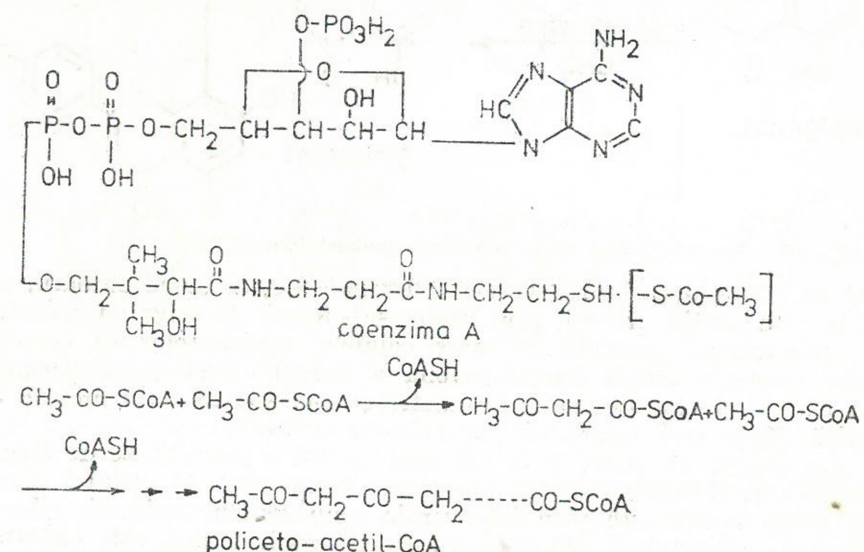


Fig. 85 — Formarea lanţurilor policetometilenice din acetil-CoA

De fapt, coenzima A este cel mai important agent de acilare din organismele vii. Ea participă nu numai la transportul resturilor acetil ci şi a altor resturi acil, cum ar fi resturile succinil, benzil, palmitil, stearil etc.

Cercetările lui Lynen (1958—1961) şi apoi ale altor grupe de cercetători (Wakil, Vagelos, Brady etc.) au arătat însă că mecanismul de formare al lanţurilor policetometilenice este ceva mai complicat, fiind necesară mai întîi prezenţa malonil-coenzimei A. Aceasta se formează din acetil-CoA, prin intermediul unei carboxi-biotin-enzime care fixează un radical carboxil pe molecula acetil-CoA.

În reacţia indicată în figura 86 are loc un proces de trans-carboxilare electrofilă datorită atracţiei electronice a sistemului ureidic, care se comportă ca un acid slab, ceea ce face să crească caracterul electrofil al grupării carboxilice.

Malonil-coenzima A mai poate rezulta şi din ciclul Krebs, prin esterificarea directă a acidului malonic rezultat din reacţia de oxidare-decarboxilare a acidului oxal-acetic, cu ajutorul coenzimei A, conform schemei din figura 87.

În continuare, intervine un „*complex multienzimatic*", Lynen (1961) care catalizează biosinteza acizilor graşi superiori. (pag. 124)

Acid gras-sintetaza este localizată la nivelul reticulului endoplasmatic şi, în general, nu permite elaborarea unor acizi graşi cu o catenă mai lungă de 16 atomi de carbon (acid palmitic). Enzimele aferente acid gras-sintetazei par a fi fixate într-un sistem steric rigid, prin intermediul

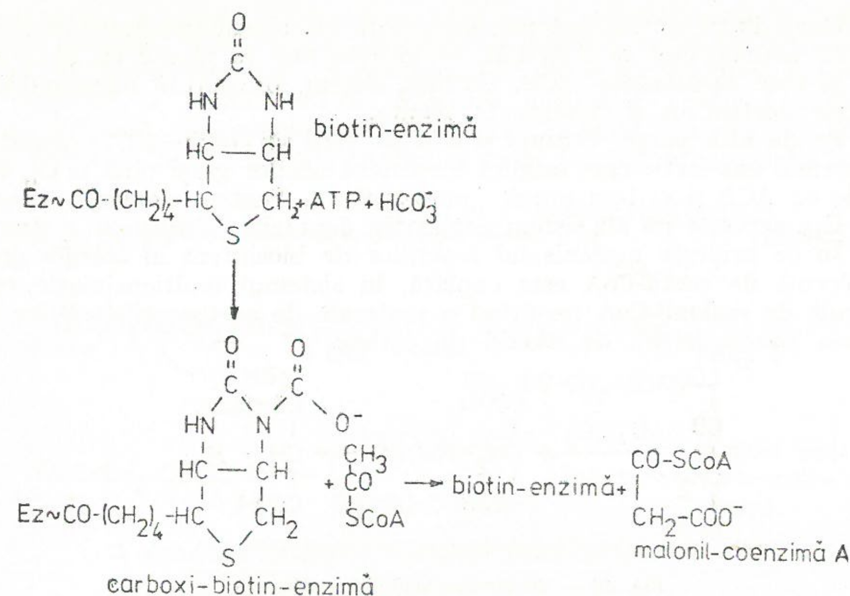


Fig. 86 — Formarea malonilcoenzimei A

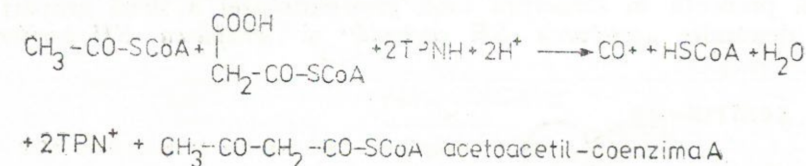


Fig. 87 — Formarea malonil-CoA din acid oxalacetic

unei proteine centrale suport, denumită „*acyl carrier protein*" sau ACP (proteină transportoare de grupări acil). Proteina centrală posedă o greutate moleculară mică şi se leagă de alte şase proteine (vezi figura) fiecare avînd capacitatea de a cataliza o anumită reacţie din lanţul biosintetic al acizilor graşi.

Complexul multienzimatic acid gras-sintetază a fost izolat de către Lynen din drojdia de bere, apoi purificat şi caracterizat de echipa lui Vagelos (1962), care a precizat că enzima este formată din 77 resturi de aminoacizi, cu o singură grupare -SH sub formă de ACP-SH.

Sistemul enzimatic ACP care catalizează sinteza malonil-CoA pînă la acid palmitic se găseşte numai în drojdii şi organisme animale, în schimb lipseşte la bacterii şi plante. La plantele superioare sediul biosintezei acizilor graşi este în cloroplaste, probabil şi în mitocondrii; enzimele care participă la acest complex sînt legate de membrane.

În afara sistemului enzimatic ce asigură biosinteza acizilor C_{16}, respectiv C_{18} (acid palmitic, acid stearic) mai există două sisteme enzimatice pentru elongarea catenei pînă la C_{22} şi C_{24}, la plante pînă la C_{30}. Aceste sisteme realizează reacţii de condensare nu prin intermediul ACP, ci dimpotrivă cu ajutorul coenzimei A.

Unul dintre aceste sisteme, de natură citoplasmatică (microzomală), necesită malonil-CoA și NADPH, se găsește atît la plante cît și la animale și este asemănător ACP. Celălalt sistem, de natură mitocondrială, folosește acetil-CoA și lipsește la plante.

Pe de altă parte, Stumpf și colaboratorii săi (1975—1977) au stabilit că sistemul enzimatic care asigură biosinteza acizilor grași pînă la C_{16} este identic cu ACP și ei l-au numit *„novo-system"*. Pentru elongația catenei peste C_{16}, servește un alt sistem enzimatic denumit *„elongation system"*.

În ce privește mecanismul reacțiilor de biosinteză al acizilor grași, o moleculă de acetil-CoA este cuplată, în sistemul multienzimatic, cu o moleculă de malonil-CoA rezultînd o moleculă de acetoacetil-CoA, cu eliminarea concomitentă de dioxid de carbon.

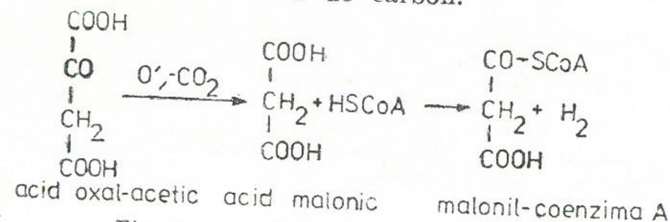
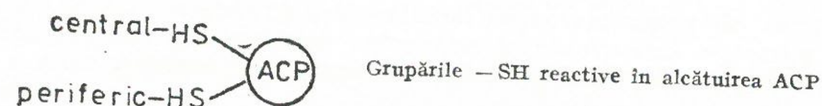


Fig. 88 — Biosinteza acidului acetilacetic

Mecanismul de cuplare al unității acetat pe resturile de acil-CoA necesită prezența în structura acid gras-sintetazei a două grupări -SH active, denumite *„gruparea -SH centrală"* și *„gruparea -SH periferică"*, conform reacției:



Grupările —SH reactive în alcătuirea ACP

Gruparea periferică leagă covalent resturile acil care sînt continuu transferate pe resturile de malonil-CoA, legată, tot covalent, de gruparea -SH centrală. După condensarea, însoțită de decarboxilarea concomitentă a restului acil cu malonil-CoA, noul radical acil, conținînd doi atomi de carbon în plus, este transferat pe gruparea periferică pentru a face loc unui nou radical malonil-CoA pe gruparea centrală.

Este posibilă această cuplare succesivă de unități [C_2] deoarece HS-central este plasat la capătul moleculei fosfopanteteinei, ceea ce îi conferă suficientă mobilitate în spațiu, în așa fel încît să „culeagă" resturile acil de pe HS-periferic. Aceste reacții sînt redate în figura 90.

Procesul poate continua luînd naștere lungi catene policetometilenice pe care celula le utilizează apoi la sinteza unor substanțe foarte diferite, alifatice, policiclice sau aromatice.

Pornind de la o observație a lui Brady și Gurin (1952) că intermediarii ciclului acizilor tricarboxilici stimulează sinteza acizilor grași, Vagelos și colaboratorii (1963) au dovedit activarea acetil-CoA-carboxilazei de către acidul citric, iar Williamson și Wakil (1966) au izolat acetil- și maloniltransacilazele din extracte de *Escherichia coli*.

În sistemul acid gras-sintazei are loc formarea acizilor grași printr-o succesiune de reduceri și deshidratări a primului compus rezultat din

condensarea a două unități [C_2] ceea ce se concretizează în molecula acetoacetil-CoA. Aceasta va da naștere, conform reacțiilor reprezentate în fig. 91, butiril-coenzimei A care prin eliberarea din legătura enzimatică va conduce la acidul butiric. Procesul enzimatic continuă însă și o nouă moleculă de maolin-CoA introduce, ca mai sus, încă o unitate [C_2] rezultînd butiril-malonil-enzima și care, trecînd prin aceleași faze de

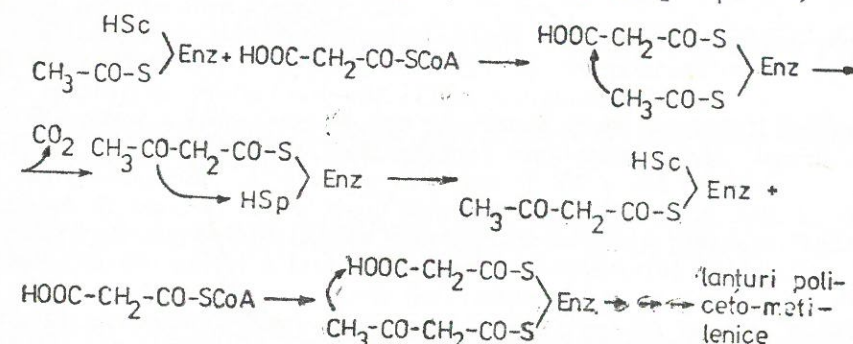


Fig. 89 — Condensarea unităților CH_3-CO-

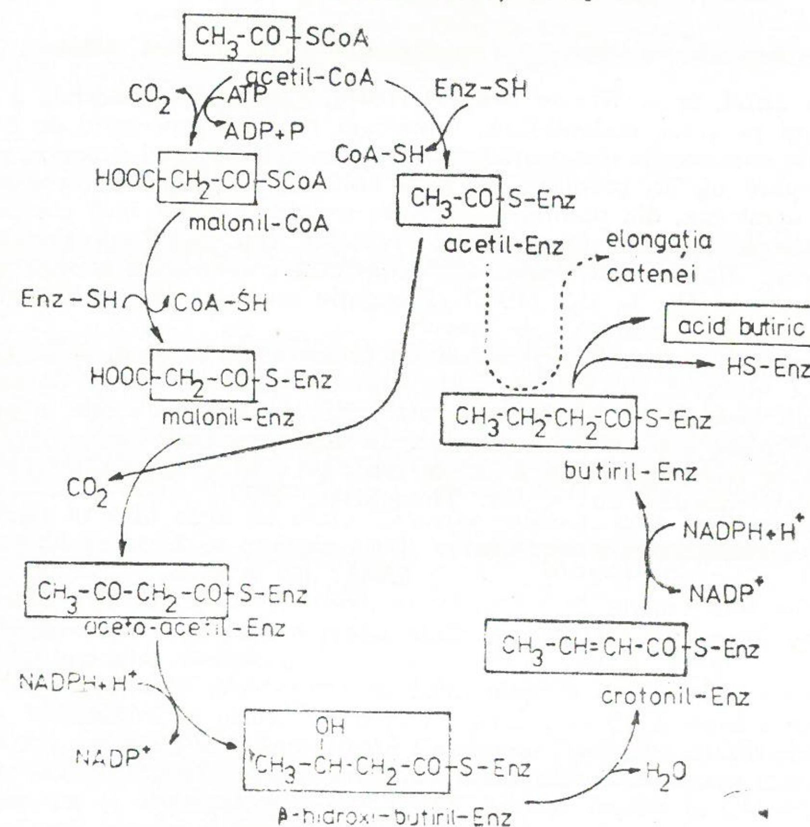


Fig. 90 — Prima condensare a două unități C_2 (după Weil, 1979)

decarboxilare, hidrogenare, deshidratare, hidrogenare, ajunge la acil-coenzime A, de tipul palmitil- sau stearil-enzimei care, prin decuplare, pune în liberate acid palmitic sau stearic.

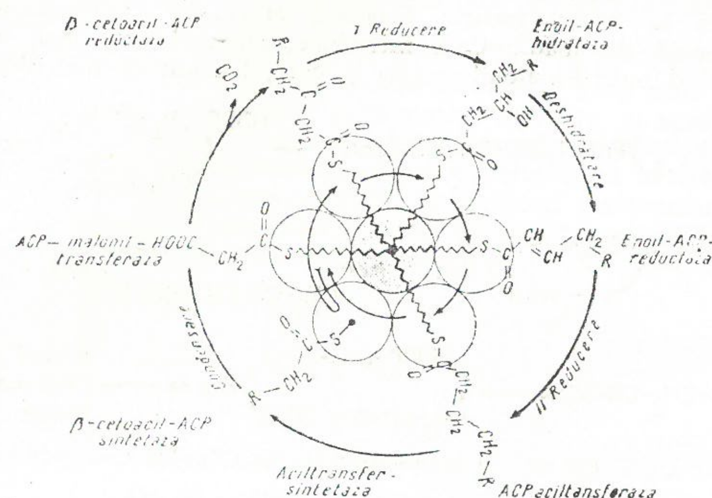


Fig. 91 — Reprezentarea schematică a complexului acid gras sintetază (Lehniger, 1977)

De altfel, după Werner Seubert (1970), sinteza mitocondrială a acizilor grași pe calea malonil-CoA, reprezintă reversul procesului de β-oxidare, prin care aceștia sînt degradați. Elongația acizilor grași superiori peste C_{16} se pare că se produce, ca și la animale, la nivelul mitocondriilor dar, în acest caz, din plantele superioare nu a fost izolat încă complexul enzimatic responsabil. Operînd cu preparate din specii selecționate de *Gramineae*, Hawke și Stumpf au constatat o creștere a acizilor grași saturați de la C_{20} la C_{26} (1965). Elongația unor catene preexistente se produce printr-o sinteză „de novo".

Operînd cu frunze de ricin sau cu broaiate din acestea, A.T. James (1963) a observat, la lumină, incorporarea rapidă de acetat radioactiv în acidul palmitic și oleic, mai tîrziu radioactivitatea scade în acidul oleic și crește lent în acidul linolic. În acidul linolenic radioactivitatea este foarte redusă și crește la fel de lent, pe cînd acidul stearic nu este semnificativ marcat cu ^{14}C (A. Tremelières, 1970).

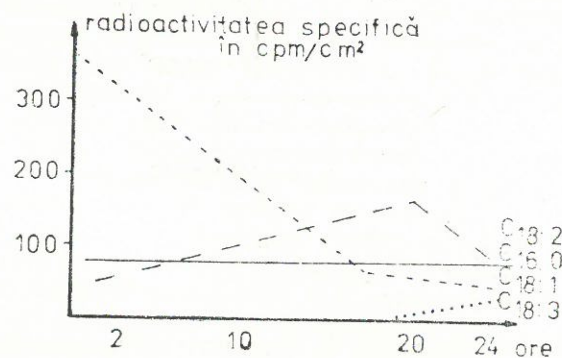


Fig. 92 — Încorporarea acetat-2-^{14}C în frunzele de ricin, la lumină

Această experiență arată concomitența acizilor grași cu 16 și 18 atomi de carbon în moleculă ca și coexistența, și deci concomitența, biosintezei acizilor grași saturați și a celor nesaturați. Aceasta face ca, cel puțin la plantele superioare, creșterea catenei acizilor grași peste C_{16} ca și existența în toate complexele lipidice obținute prin extracție din material vegetal să se găsească un amestec de acizi grași superiori, esterificați în diferite forme structurale.

În orice caz, la plante au fost găsiți acizi grași cu catene pînă la 30 și chiar 40 atomi de carbon, îndeosebi în componența cerurilor, cutinei, a straturilor protectoare etc. (J.L. Guignard, 1974).

Biosinteza acizilor grași nesaturați. Acizii grași nesaturați reprezintă metaboliți esențiali pentru biochimismul organismelor vii. Acidul oleic este foarte răspîndit, atît în regnul animal cît și cel vegetal și se presupune că acesta s-ar forma prin oxidarea acidului stearic pînă la apariția dublei legături, conform fig. 93. Reacția, care necesită prezența NADPH, a oxigenului din aer și a ferodoxinei pentru transportul electronilor, este încă obscură, deoarece nici fazele intermediare nu au fost precis determinate și nici enzimele care catalizează aceste faze nu au fost izolate.

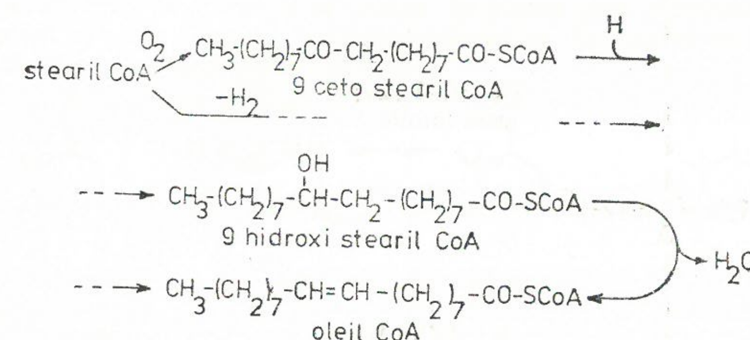


Fig. 93 — Biosinteza acidului oleic

S-a stabilit că în mitocondriile de avocado, ca și în cloroplastele de lăptucă, sinteza acidului oleic din acetat necesită prezența oxigenului molecular, dar convertirea stearatului la oleat n-a putut fi demonstrată (J.B. Mudd, 1967). În schimb, s-a descoperit că acidul stearic poate fi convertit în acid oleic de către *Chlorella vulgaris*, ceea ce presupune că schema filogenetică ce apropie algele verzi de plantele superioare trebuie revizuită (R.V. Harris și col., 1968).

Nagai și Bloch (1965, 1966) au observat că un preparat enzimatic din *Euglena gracilis* arată o remarcabilă specificitate în desaturarea tioesterului acidului stearic.

În ce privește desaturarea acidului oleic la acid linolic, s-a propus o cale biogenetică în urma experiențelor cu frunze de *Ricinus communis*. Preparate acelulare din semințe de *Carthamus tinctorius* catalizează conversia oleil-coenzimei A la linoleil-CoA iar enzima respectivă are același cofactor ca și sistemul care catalizează aceiași reacție la *Chlorella vulgaris*. După Hawke și Stumps (1965) β, γ — acizii grași nesaturați pot fi socotiți intermediari în sinteza acizilor grași polinesaturați. La *Euglena*

gracilis, elongaţia catenei începe concomitent cu desaturarea, după secvenţa 18:2 → 20:2 → 20:3 → 20:4.

Într-un studiu filogenetic, privind evoluţia biosintezei acizilor graşi de la Bacteriophyta la Spermatophyta, precum şi la animale, H. Wagner şi P. Pohl au elaborat următoarea schemă biogenetică, existentă la plantele superioare (1965) (Fig. 94):

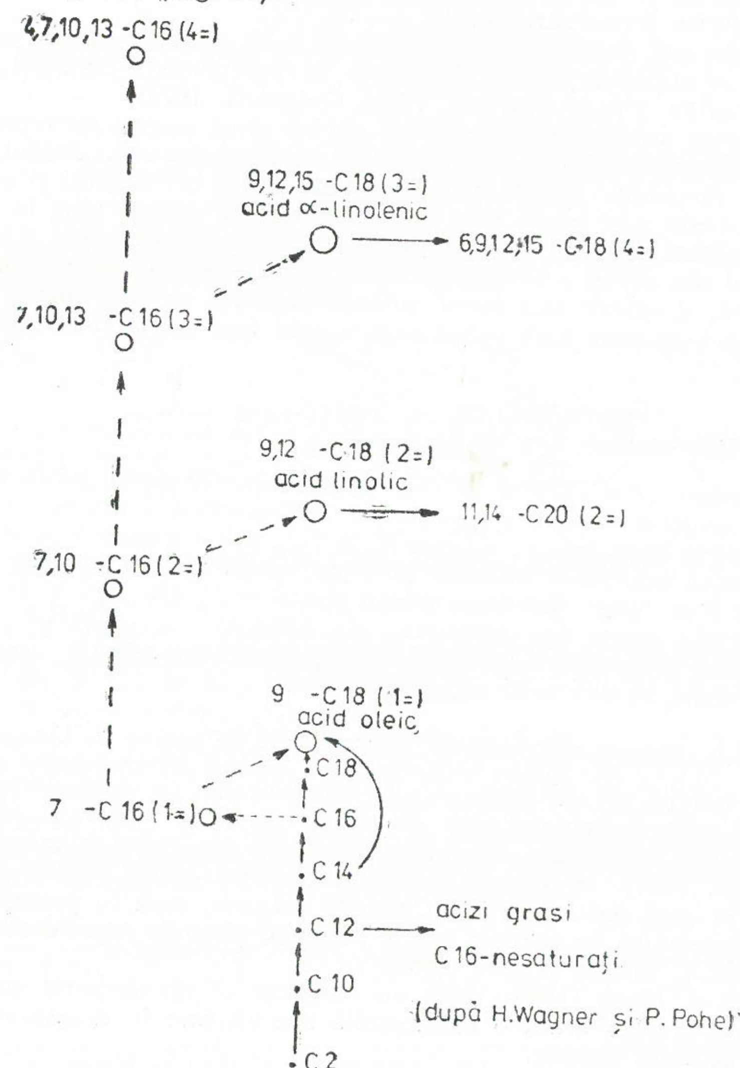


Fig. 94 — Biosinteza acizilor graşi nesaturaţi la *Spermatophyte*

În afară de aceasta, ar mai trebui clarificate două aspecte. Cum se ajunge de la structura lineară a acidului stearic la structurile sterice ale izomerilor acidului oleic şi, în deosebi, de ce dubla legătură se plasează simetric, în poziţia 9—10, şi nu la unul din capete aşa cum are loc în procesul de β-oxidare, atît de universal în materia vie?

În schimb, se ştie că numai plantele au posibilitatea de a sintetiza acizi graşi superiori cu două sau mai multe duble legături. Şi acest caz intervine mecanismul neelucidat de plasare a celei de a doua duble legături, faţă de prima din acidul oleic. Acizii linolic, linolenic, arahidonic etc., au duble legături plasate totdeauna în aceleaşi poziţii, ceea ce determină apariţia unor izomeri sterici care, desigur, au un rol în biosinteza acidului următor, cu o dublă legătură în plus.

În orice caz, biosinteza acestor acizi graşi superiori, nesaturaţi, este legată de ciclul fotosintezei, are loc prin juxtapunerea unităţilor acetat sau poate se formează mai întîi blocuri de o anumită lungime şi care se leagă ulterior, ceea ce ar explica existenţa dublelor legături într-o anumită poziţie a moleculei ca şi a ramurilor stereoizomerilor. Astfel, acidul cislinolic şi γ-linolenic stimulează desaturarea, pe cînd acidul translinolic inhibă conversia acidului 1-^{14}C-linolic la acid γ-linolenic.

Biosinteza acizilor graşi ciclopentenici. În compoziţia uleiului gras extras din fructele unor specii de Flacourtiaceae (*Hydnocarpus, Coloncoba, Carpotroche*) au fost găsiţi acizi graşi care posedă la capătul lipofil un nucleu ciclopentenic. Astfel de acizi, ca acidul hidnocarpic, chaulmoogric, gorlic etc., se crede a se forma în plante prin condensarea unui acid aminat specific acestora, ciclopentenil-glicina, cu unităţi acetat, conform schemei din figura 95.

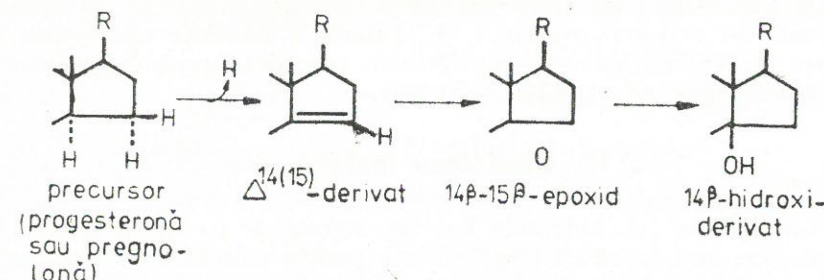


Fig. 95 — Biosinteza acizilor graşi din *Oleum Chaulmoograe*

Experienţe realizate cu ajutorul substanţelor marcate au arătat că atît precursorii ciclopentenilici cît şi acetatul ^{14}C-marcat, se găsesc încorporaţi în molecula acizilor graşi ciclopentenici.

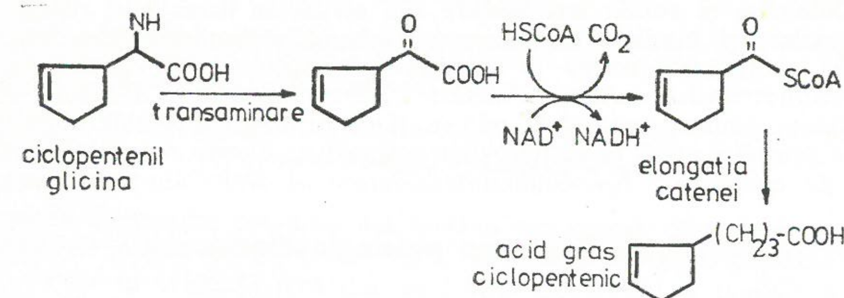
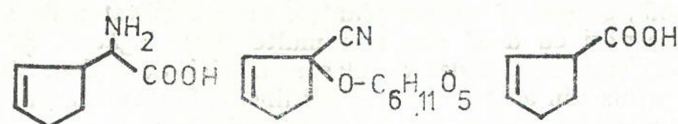


Fig. 96 — Formarea acizilor ciclopentenici din *Flacourtiaceae* pornind de la ciclopentenilglicină



ciclopentenilglicina ; deidaclina şi acidul aleprolic

De altfel, în diverse *Flacourtiaceae*, îndeosebi *Hydnocarpus anthelmintica*, au fost identificaţi ciclopentenilglicina, deidaclina şi acidul aleprolic.

2.9. Biosinteza gliceridelor

Gliceridele, esterii glicerolului cu acizii graşi, sînt omniprezente în natura vie şi biosinteza acestor combinaţii a determinat efectuarea a numeroase studii. Apariţia gliceridelor începe cu biosinteza acizilor graşi şi apoi esterificarea grupărilor oxidril ale glicerolului. Glicerolul, el însuşi, se formează în ţesuturile vii prin reducerea triozelor în cadrul metabolismului glucidelor.

În procesul biochimic al formării gliceridelor este necesară prezenţa glicerinei fosoforilate şi a acizilor graşi superiori legaţi de coenzima A, sub formă de acil-gras-coenzima A. Diferitele secvenţe metabolice sînt catalizate de enzime ca acil-transferazele care determină esterificarea în trepte a oxidrililor glicerolului. (Fig. 97).

2.10. Biosinteza fosfolipidelor

Fosfolipidele, şi îndeosebi lecitina, substanţe cu importante activităţi biologice, sînt totodată larg utilizate pentru calităţile lor terapeutice. Biosinteza acestor substanţe în plante, în special în cele din care se extrag industrial, devine astfel de interes major. O astfel de biosinteză are loc în mai multe trepte.

Materialul de bază pentru sinteza fosfolipidelor îl constituie diacilglicerol-fosfatul care esterifică o moleculă de CDP-colamină sau CDP-colină (CDP = citidin-difosfatul).

Colamina şi colina iau naştere din serină în urma unei reacţii de decarboxilare şi metilare cu ajutorul S-adenozilmetioninei. (Fig. 98).

În continuare, colina şi colamina, fosforilate, sînt esterificate cu CTP (citidintrifosfat) pentru a furniza CDP-colamina şi CDP-colina. Astfel activaţi, aminoalcoolii sînt condensaţi cu diacil-glicerol-fosfatul conducînd în cele din urmă la fosfolipidele respective. Aceste reacţii sînt catalizate de enzime ca fosfocolamin-transferaza şi fosfocolin-transferaza.

2.11. Biosinteza prostaglandinelor

Prostaglandinele reprezintă un grup de acizi graşi superiori, nesaturaţi, avînd o catenă de 20 atomi de carbon şi ocupînd poziţii sterice caracteristice. Posedă o singură grupare carboxil, sînt hidroxilaţi sau mai

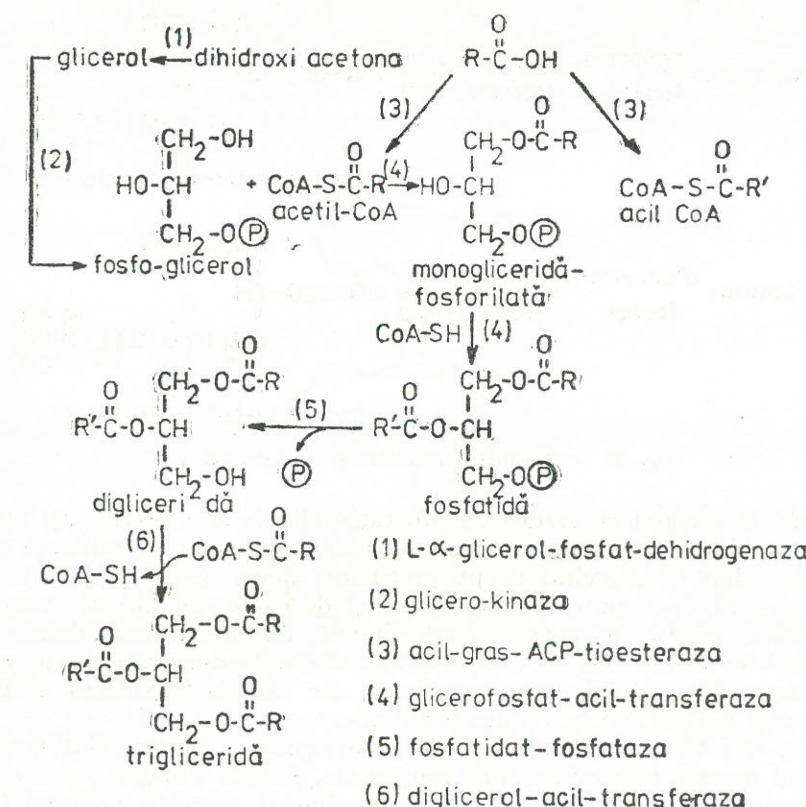


Fig. 97 — Biosinteza gliceridelor

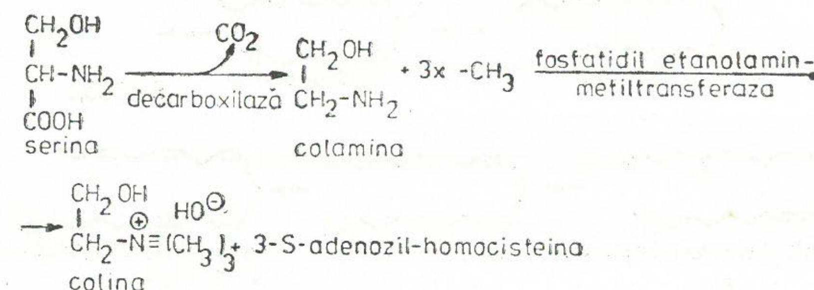


Fig. 98 — Formarea colaminei şi a colinei

prezintă şi grupări cetonice. La început s-a crezut că sînt biosintetizate numai de celula animală dar apoi au fost găsite şi în plante.

Puse în evidenţă încă din anul 1913 de Battez şi Boullet, au ajuns să constituie conceptul de „prostaglandină" abia mult mai tîrziu, în urma lucărilor lui Goldblat şi Euler, în deceniul 40, ultimul fiind cel care le-a denumit astfel.

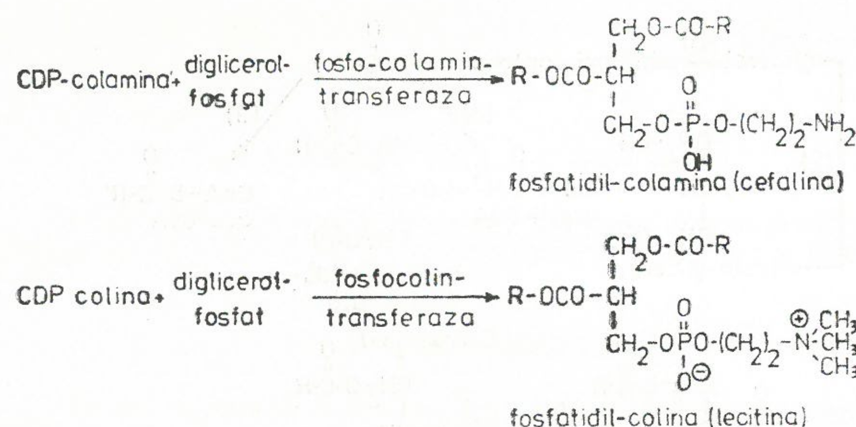


Fig. 99 — Biosinteza cefalinei şi a lecitinei

Dacă la început se credea că prostaglandinele sînt metaboliţi numai de origine animală, aşa cum s-a mai afirmat, acum sînt identificate şi în compoziţia plantelor. Avînd drept precursori acizii graşi polinesaturaţi, era de aşteptat de a putea fi sintetizate şi de către organismele vegetale (M. Luckner, 1966). Se consideră, de regulă, că acidul arahidonic este precursorul lor direct dar, în mulţimea de substanţe denumite acum generic prostaglandine, la diferitele ramificaţii ale căii de biosinteză mai iau parte şi alţi derivaţi ai acidului arahidonic.

Cele trei tipuri de prostaglandine, denumite primare, sînt derivaţi ai acidului inactiv fiziologic, acidul prostanoic. Acesta conduce, sub acţiunea ciclooxigenazei, la formarea prostaglandinelor primare, pe cînd prostaciclinsintetaza determină formarea prostaciclinelor.

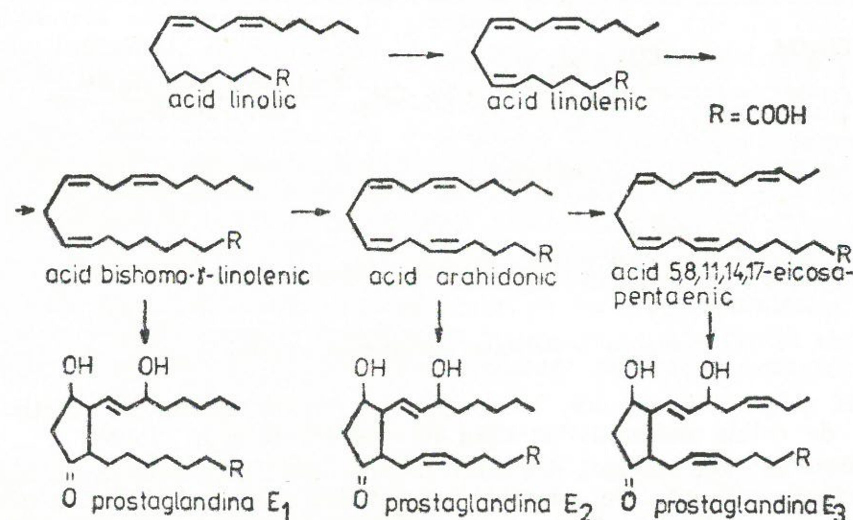


Fig. 100 — Biosinteza prostaglandinelor primare

O altă enzimă, tromboxansintetaza, catalizează formarea unui alt grup de lipide bioactive tromboxanii, prin intermediul aceloraşi endoperoxizi care dirijează transformarea acidului arahidonic către prostaglandine şi prostacicline. În sfîrşit, lipooxigenaza este enzima catalizatoare care conduce la biosinteza grupului leucotrienelor.

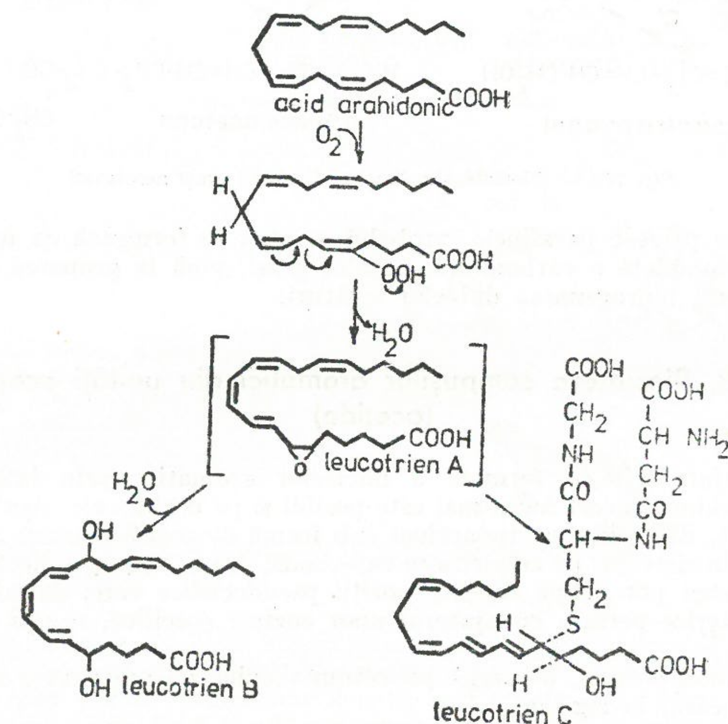


Fig. 101 — Calea de biosinteză a leucotrienelor

2.12. Biosinteza poliinelor şi parafinelor

În cadrul procesului de biosinteză a acizilor graşi, elongaţia catenel şi desaturarea poate avea loc în condiţii care să conducă la două căi biogenetice separate.

În rimul rînd, ca urmare a reacţiilor de desaturare apar în molecula acizilor graşi legături triple, ceea ce dă naştere grupului de substanţe denumite poliine (combinaţii poliacetilenice). Precursorul acestor compuşi este un acid gras nesaturat, de pildă acidul oleic, care suferă, în continuare, un lanţ de dehidrogenări ce pot să conducă, în exemplul nostru la matricarianolul din *Matricaria chamomilla*, sau artemisia-cetona din *Artemisia vulgaris* (F. Bohlmann, 1967; P. E. Kolattukudy, 1967; F. Bohlmann, W. Thefeld, 1969).

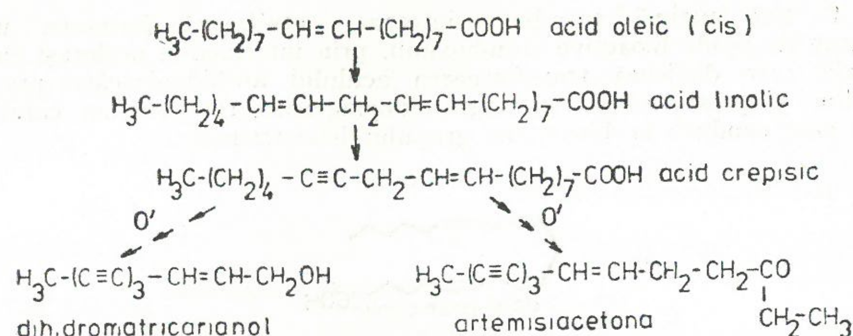


Fig. 102 — Biosinteza poliinelor din acizi graşi nesaturaţi

În ce privesc parafinele, probabil acestea se formează ca urmare a reducerii complete a carboxilului acizilor graşi, pînă la gruparea metil şi concomitent, hidrogenarea dublelor legături.

2.13. Biosinteza compuşilor aromatici din unităţi acetat (acetide)

În afara căii de formare a nucleelor aromatice prin intermediul acidului şikimic, acest lucru mai este posibil şi pe o altă cale. Aşa cum s-a mai arătat, din acidul acetic activat sub formă de acetilcoenzimă A se pot forma, prin sistemul de condensare cap-coadă, lungi lanţuri policetometilenice. Acestea pot ocupa diferite poziţii pseudociclice care, datorită unor condiţii sterice permit, cu ajutorul unor enzime specifice, reacţii de ciclizare.

În mod normal, o catenă policetometilenică va prezenta o structură sterică lineară, în zig-zag.

Dacă însă această catenă va fi silită să se muleze după situsul activ al unei enzime specifice, atunci ciclizarea are loc conform configuraţiei sterice a unui astfel de situs.

Din ţesuturile speciei *Alternaria tenuis*, Gatenbeck şi Hermodsson (1965) au izolat o enzimă care incubată alături de acetil- şi malonil-CoA a condus la sinteza, in vitro, a derivatului cumarinic alternariol. Autorii au interpretat această sinteză ca fiind rezultatul condensării unităţilor acetat la o catenă policetometilenică, conform procesului metabolic cunoscut, urmată apoi de ciclizarea propriu zisă. Conform teoriei lui Birch, macromolecula proteică prezintă situsuri active care, din punct de vedere steric, mimează forma moleculei ce va trebui sintetizată.

Astfel de supoziţii nu au fost încă definitiv demonstrate, dar reprezintă ipoteze de lucru deosebit de interesante şi pentru care unele aspecte sînt deja cunoscute. În orice caz, trebuie admis şi rămîne de demonstrat că, în interiorul situsului activ, există anumiţi centri de reacţie care sensibilizează atomii de carbon către care urmează să se producă legătura de închidere a ciclului. Pentru sinteza alternariolului un astfel de mecanism este redat în Fig. 103 şi 104.

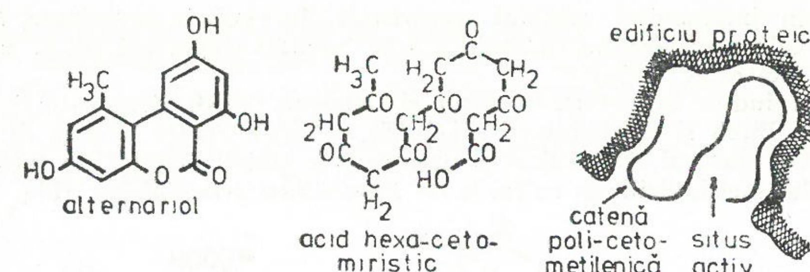


Fig. 103 — Sinteza alternariolului

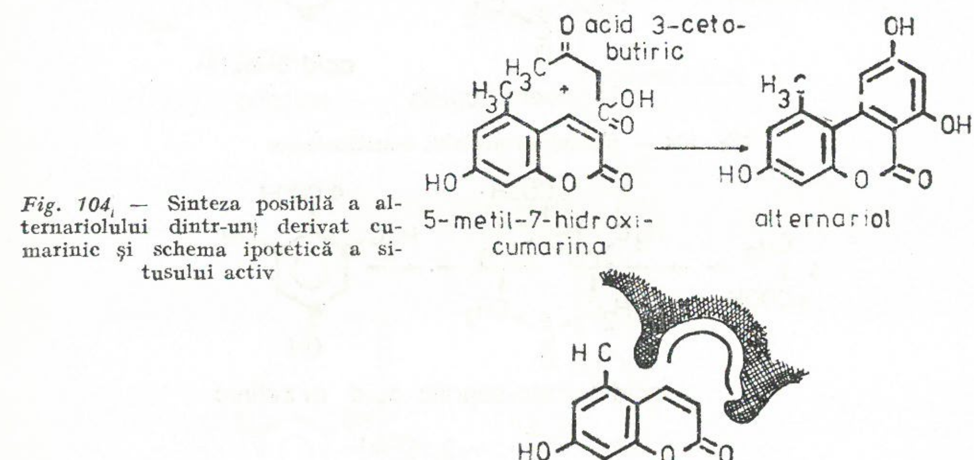


Fig. 104 — Sinteza posibilă a alternariolului dintr-un derivat cumarinic şi schema ipotetică a situsului activ

În cazul alternariolului biosinteza ar putea avea loc numai prin fixarea unei catene policetometilenice, mai scurte, pe nucleul fenil-propanic, înainte sau după închiderea acestuia la structura cumarinică.

În acest caz, situsul activ din molecula proteică a enzimei trebuie să cuprindă numai atomii de carbon implicaţi în reacţia de ciclizare.

2.13.1. Biosinteza compuşilor aromatici monociclici

Cercetările întreprinse pentru clarificarea căilor de biosinteză a compuşilor aromatici monociclici în organismele animale şi vegetale, au culminat cu stabilirea modului în care este sintetizată fenilalanina în celula vegetală şi utilizarea sa, ca precursor aromatic, de organismele animale. Această cale de biosinteză nu reuşise însă să demonstreze modul în care sînt sintetizate unele substanţe, principii active din plante, ca derivaţii acidului salicilic, filicilbutanonele din rizomul de ferigă, sau rotenonele.

Acest fapt a determinat căutarea şi a altor căi de biosinteză a nucleului aromatic şi astfel s-a ajuns la calea acidului acetic activat. Este drept că Ratledge (1969), ca şi Young şi col. (1969) demonstrează că în unele microorganisme ca *Mycobacterium smegmatis, Escherichia coli* sau *Aerobacter aerogenes*, derivaţii de acid salicilic se formează pe calea acidului şiki-

mic, prin intermediul acidului izocorismic. În plantele superioare, însă, această cale nu fusese încă identificată la vremea respectivă (B. J. Marshall, C. Ratledge, 1971).

Pornind de la ipoteza lui Birch și Donovan (1953), demonstrată mai tîrziu de Birch și colaboratorii săi (1955), și reconfirmată apoi și de alți autori, cu ajutorul acetatului-^{14}C marcat, s-a stabilit modul de formare a acidului metilsalicilic în culturile de *Panicillium griseofulvum*. (Fig. 106)

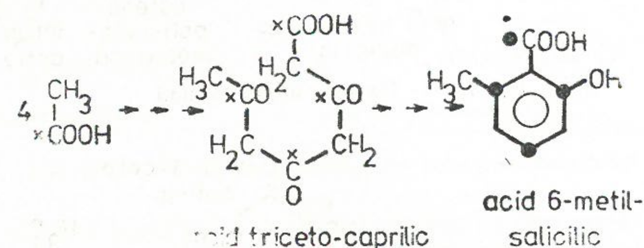
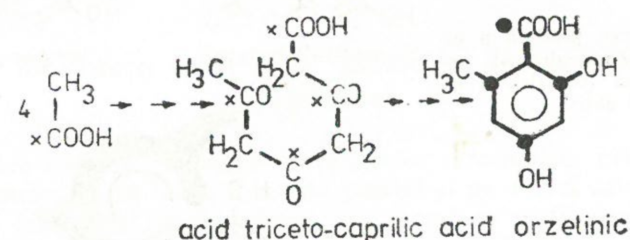


Fig. 105 — Biosinteza acidului 6-metilsalicilic



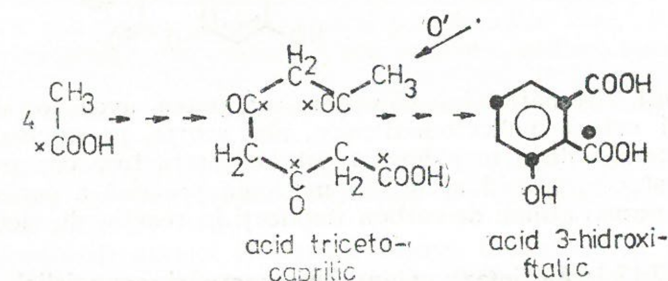


Fig. 106 — Posibilități de biosinteză a unor acizi aromatici

Acidul triceto-caprilic poate, prin poziții sterice diferite, să închidă și alte cicluri pentru a conduce la combinații aromatice monociclice, existente frecvent în licheni sau fungi. Astfel de exemplu pot fi urmărite în fig. 106 unde sînt redate modalitățile de formare a acidului orzelinic din *Chaetomium cochliodes*, sau acidul 3-hidroxi-ftalic din sușele de *Penicillium islandicum*.

Și unii fenoli ca atare, se pot forma pe această cale și reamintim, în acest sens, închiderea ciclului floroglucinei din trei molecule de malonil-coenzimă A, în structura flavonoidelor. Trebuie menționat însă că derivații floroglucinolului ocupă un loc foarte important în terapia antihelmintică

și sînt răspîndiți într-o serie de specii vegetale, îndeosebi ferigi, avînd și rol chemotaxonomic. Conform cercetărilor lui Pentillä (1967) acetatul și malonatul marcate cu ^{14}C au fost incorporate integral în molecula floroglucidelor din ferigi. Legarea nucleelor de floroglucinol în floroglucidele complexe se realizează prin intermediul grupărilor metilen puse la dispoziție de metionină. (Fig. 107).

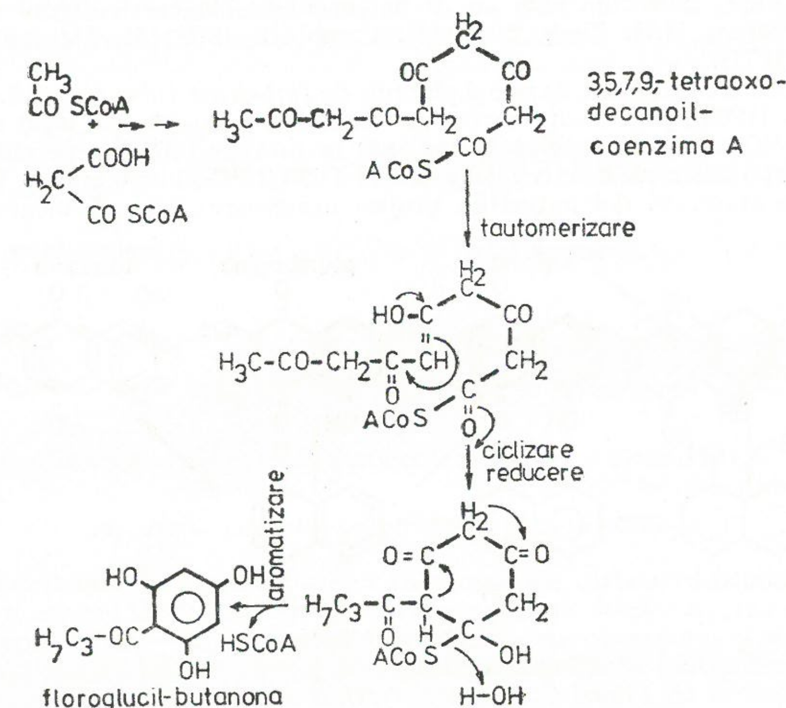


Fig. 107 — Biosinteza floroglucil-butanonei

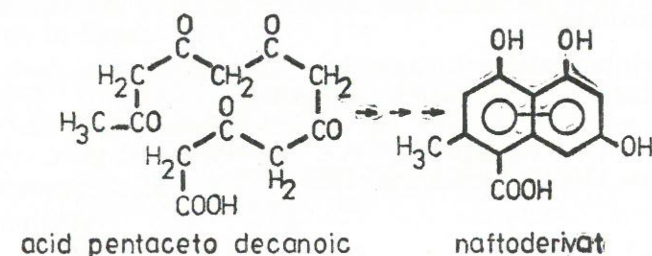


Fig. 108 — Biosinteza naftoderivaților din policetide

2.13.2. Biosinteza compușilor aromatici biciclici (naftochinone)

Deoarece în multe plante, de exemplu *Verbenaceae*, *Bignoniaceae*, *Rhamnaceae* etc., antrachinonele coexistă alături de naftochinone sau naftopiran, s-a crezut că derivații de naftalină ar fi precursorii antra-

chinonelor, eventual un derivat de 3-dimetilalilnaftochinonă (A.R. Burnett, R.H. Thomson, 1967, 1968).

Invers, s-a considerat că şi naftochinonele s-ar forma, asemenea antrachinonelor, din ciclizarea catenelor policetometilenice. O serie de lucrări întreprinse în domeniul biosintezei vitaminelor K, sau folosind drept plante test *Juglans regia, Plumbago europaea, Drosera* etc., au arătat că, de fapt, naftochinonele au drept precursor biogenetic acidul şikimic (E. Leistner, M.H. Zenk, 1968; M. Campbell, 1969; R. Durand, M.H. Zenk, 1971).

Lucrînd cu frunze de nuc şi plantule de *Impatiens balsamina*, Leistner şi Zenk (1968), prin incorporarea unor substanţe marcate, au găsit că acetatul-1-^{14}C a fost incorporat în iuglonă, în rată de 0,024%, pe cînd rata de incorporare a radioactivităţii acidului DL-1,2-^{14}C-şikimic era de 2,94%.

Ca atare, cei doi autori au propus următoarea schemă biogenetică:

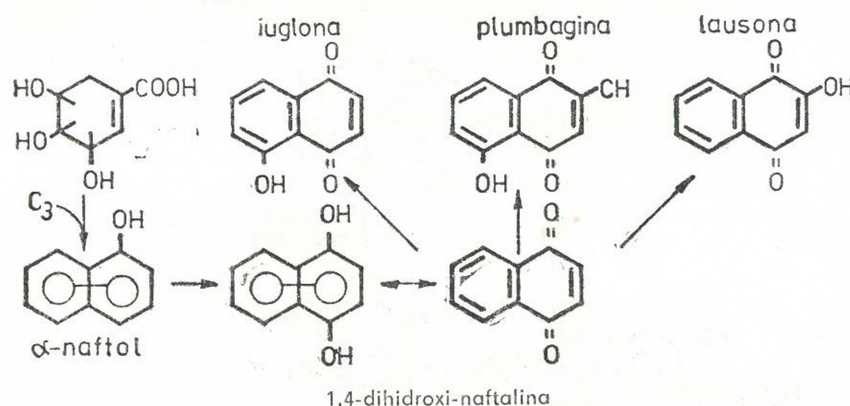


Fig. 109 — Biosinteza naftochinonelor pe calea acidului şikimic

2.13.3. Biosinteza compuşilor aromatici triciclici

a. Antrachinone

În privinţa închiderii nucleului antrachinonic au foat întreprinse şi emise numeroase cercetări şi ipoteze.

Iniţial, s-a emis ipoteza că nucleul antrachinonic s-ar forma prin condensarea a două unităţii [C_6—C_1], respectiv acid galic conform schemei din figura 110 (H. Raistrick, 1950).

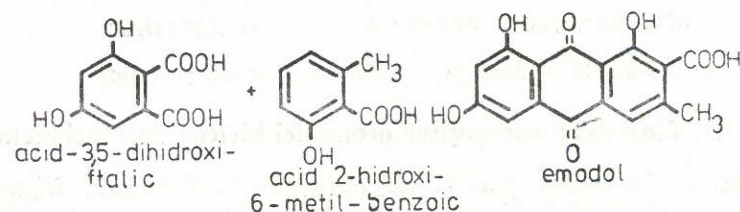


Fig. 110 — Originea atomilor de carbon în structura emodolului

Cercetările cu ajutorul substanţelor marcate i-au condus pe Leistner şi Zenk (1968) la concluzia că în cursul biosintezei antrachinonelor din unele microorganisme, acestea incorporează integral αs-naftolul.

Reluînd cercetările, au demonstrat că în configurarea structurii alizarinei sau purpurinei, din rădăcinile de *Rubia tinctorum*, contribuie atît acetil-coenzima A, respectiv malonilcoenzima A, sau dimetilalil-pirofosfatul avînd el însuşi precursor acetatul activat, cît şi acidul şikimic. Acidul şikimic conduce la formarea ciclului A, pe cînd policetida rezultată din condensarea unităţilor acetat, închide ciclul (Leistner şi Zenk, 1970).

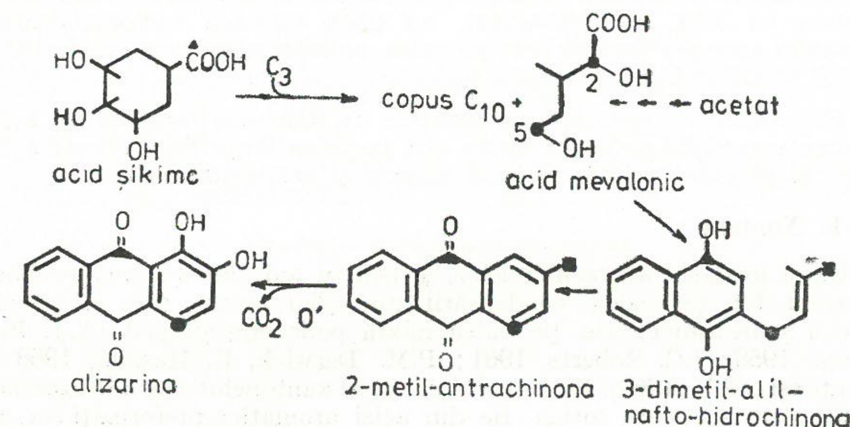


Fig. 111 — Biosinteza antrachinonelor în *Rubia tinctorum*

Lucrările ulterioare au arătat că atomul de carbon vecin ciclului C, poate fi atomul C_2 din mevalonat (Leistner şi Zenk, 1968). S-a mai demonstrat apoi că C_5—^{14}C din acidul mevalonic este incorporat specific în carbonul C_4 (ciclul C) al alizarinei (Leistner şi Zenk, 1970). Folosind o nouă metodă de degradare a antrachinonelor, elaborată de aceiaşi autori citaţi (1970), s-a demonstrat că gruparea carboxil a acidului şikimic este incorporată în C_9 al alizarinei, ceea ce reprezintă una din cele două grupări chinoide ale acesteia şi exclude provenienţa simetrică a C_{10} din radicalul dimetilalil, ca în figura 111.

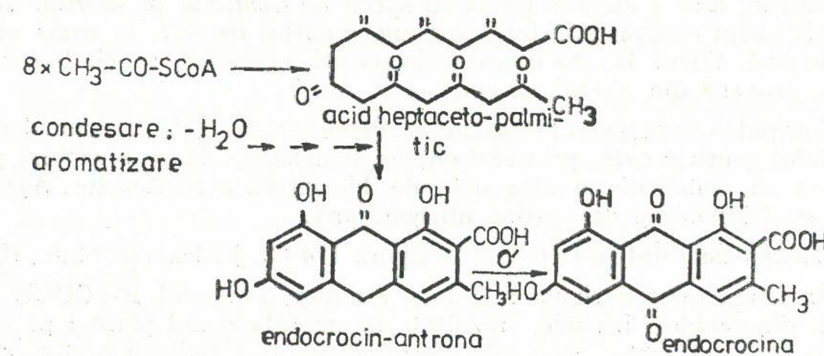


Fig. 112 — Xantone

În altă serie de lucrări în care s-a urmărit biosinteza endocrocinei din compoziţia lichenului *Nephromopsis endocrocia*, s-a stabilit că formarea nucleului antrachinonic are loc prin ciclizarea catenei policetometilenice rezultată din condesarea unităţilor acetat. (Fig. 112)

Pe aceiaşi cale se consideră a se forma şi aflatoxinele diantrachinonice din unele specii de *Penicillium*, *Aspergillus* etc. (S. Gatenbenbeck, 1958).

Leistner şi Zenk (1969) au arătat că şi în plantele superioare este posibilă o astfel de sinteză. Hrănind plantule de *Rumex alpinus* sau *Rheum palmatum* cu 1-^{14}C şi 2-^{14}C-acetat, au găsit întreaga radioactivitate în crizofanolul care s-a format deci pe calea poliacetat-malonat, raţia ^{14}C în ciclul A şi ciclul C fiind de 1 : 1.

Experimentele efectuate cu plantule de *Rhamnus frangula* au arătat că frangulaemodolul se poate forma atît pe calea lanţurilor policetometilenice cît şi pe calea mixtă din acid şikimic şi poliacetat-malonat.

b. Xantone

Ca şi în cazul antrachinonelor, şi pentru xantone s-a pus problema biosintezei lor pe calea condensării unităţilor acetat, prin intermediul catenelor policetidice, sau pe calea mixtă poliacetat-şikimat (A.J. Birck şi colab., 1958; J.C. Roberts, 1961; P.M. Derwick, E. Haslam, 1968; I. Carpenter şi colab., 1969). Precursorul direct al xantonelor este o benzofenonă naturală care se poate forma fie din acizi aromatici preformaţi (ex. acid galic, acid gentizic), fie din unităţi acetat (H.D. Locksley şi col., 1967; O.A. Dada şi colab., 1968; J.E. Atkinson şi col., 1969).

Dintre xantonele cunoscute numai trei par să provină dintr-o benzofenonă acetogenă, de exemplu maclurina. Aceste xantone sînt jacareubina, mangiferina şi mangostina.

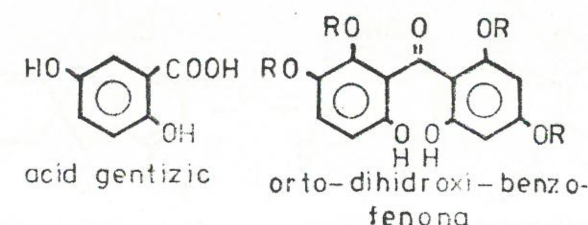
În acest caz, benzofenona respectivă suferă o cuplare oxidativă care să permită închiderea nucleului xantonei.

O altă posibilitate de formare a xantoanelor constă într-o deshidratare şi ciclizare oxidativă a benzofenonelor orto-hidroxilate în fiecare ciclu benzenic. Din 15 xantone cu structură cunoscută, 9 par să formeze un grup unitar; alte 7 au fost găsite în specii de *Gentiana* şi *Swertia*. Toate îşi închid ciclul median prin formarea unei legături de eter, în urma eliminării de apă. Ciclul B este aparent de natură acetidică, pe cînd ciclul A pare a proveni din acidul şikimic.

S-ar putea ca în natură să existe un alcool aromatic, de fapt un derivat al acidului gentizic care, prin exitinderea structurii sale cu o catenă poliacetidică să constituie o altă cale de biosinteză a xantonelor. Aşa s-ar forma swertianolul şi decusatina din genţiană.

O altă posibilitate este redată în figura 114 (B. Jackson şi colab., 1967).

În cazul unor derivaţi mai bine studiaţi, radicalul R—COOH este format din acidul benzoic, rezultat în metabolismul plantei pe calea acidului şikimic, restul moleculei formîndu-se din radicali acetat, ca în cazul protocotoinei (R.A. Finnegan, P.L. Bachmann, 1965).



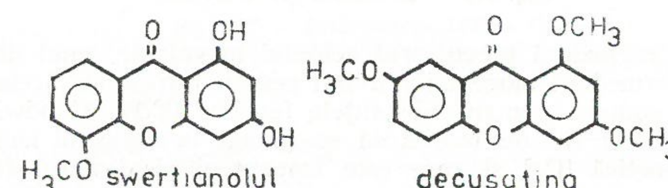


Fig. 113 — **Acid gentizic şi xantone**

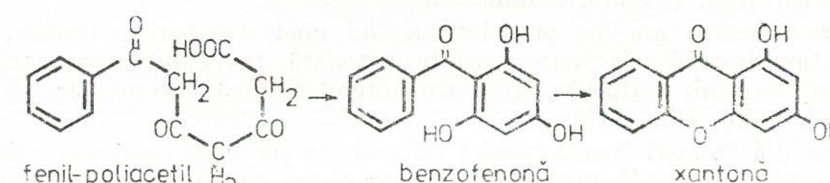
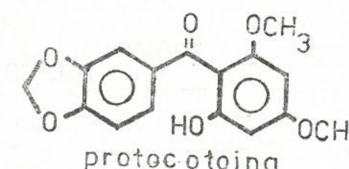


Fig. 114 — **Posibilitatea de formare a nucleului xantonic**

Se cunosc însă şi benzofenone configurate în întregime pe calea acetatului activat, aşa cum este griseofenona care poate conduce, prin ciclizare, la biosinteza griseofulvinei (Fig. 115).



2.14. Biosinteza izoprenoidelor

Unul dintre cei mai interesaţi produşi de autocondensare ai acetilcoenzimei A este un corp cu cinci atomi de carbon, o unitate biogenetică $[C_5]$, şi anume izopentenil-pirofosfatul. Biosinteza izopentenil-pirofosfatului poate fi întîlnită la toate organismele vii.

Pentru biosinteza acestui precursor biogenetic cu cinci atomi de carbon, unitate biogenetică hemiterpenil, sînt necesare trei molecule de acetil-coenzimă A.

Două molecule de acetil-CoA formează, prin condensare cap-coadă, o moleculă de aceto-acetil-CoA. Cu încă o moleculă de acetil-CoA, condensată stereospecific, se ajunge la întregirea moleculei unui important intermediar al acestei căi de biosinteză, şi anume β-hidroxi-β-metil-glutaril-

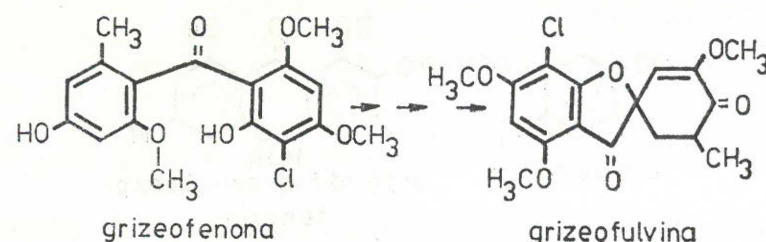


Fig. 115 — Biosinteza griseofulvinei

CoA. Acesta reprezintă precursorul acidului mevalonic, unul din cei mai interesaţi intermediari biogenetici, avînd pentru terpenoide aceiaşi valoare ca şi acidul şikimic, pentru substanţele fenolice (T.W. Goodwin, 1977). În finalul acestei căi de biosinteză se ajunge la radicalul hemiterpenil, unitate biogenetică $[C_5]$ şi care este izopentenil-pirofosfatul (Fig. 116).

Mai departe, s-a demonstrat că în toate celulele vii, capabile de această sinteză, izopentenil-pirofosfatul este izomerizat la o altă unitate biogenetică $[C_5]$, şi anume, dimetilalilpirofosfatul.

Izomerizarea are loc prin intermediul unei structuri de trecere, un carbocation instabil, dar care permite, totodată, reversibilitatea reacţiei, care are loc sub influenţa unei izopentenil-pirofosfat-izomeraze (B.W. Agranoff, 1959). (Fig. 117)

Cei doi izomeri hemiterpenici au calitate de a se condensa, după acelaşi sistem cap-coadă, pentru a furniza un dimer cu 10 atomi de carbon,

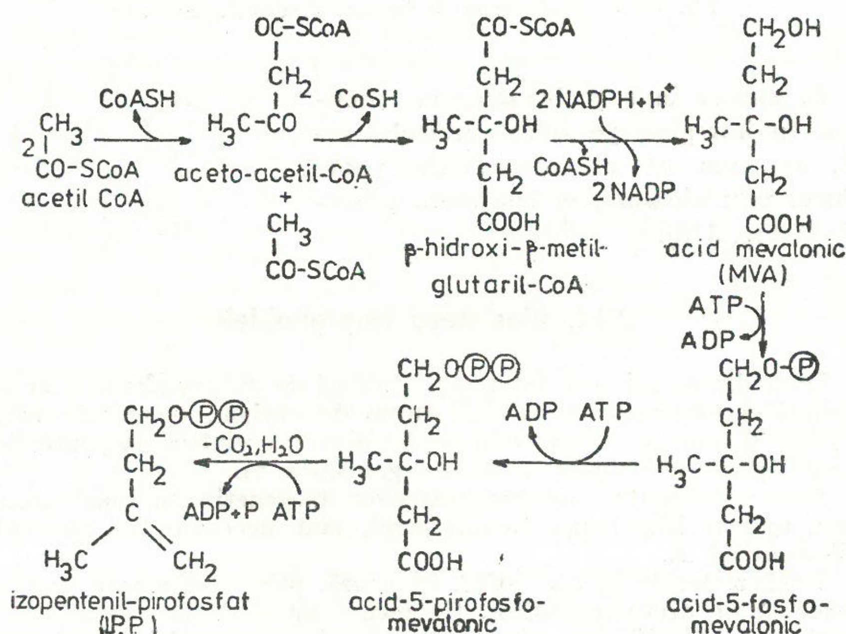


Fig. 116 — Formarea izopentenilpirofosfatului din acetat

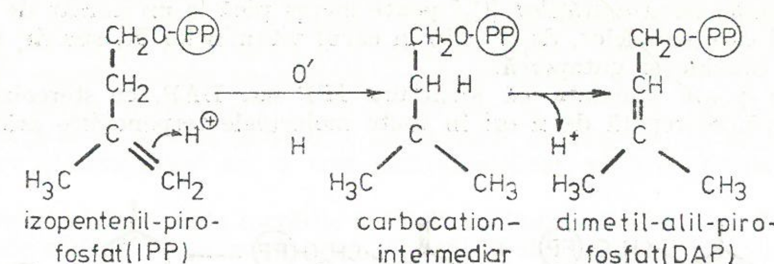


Fig. 117 — Izomerizarea IPP la DAP

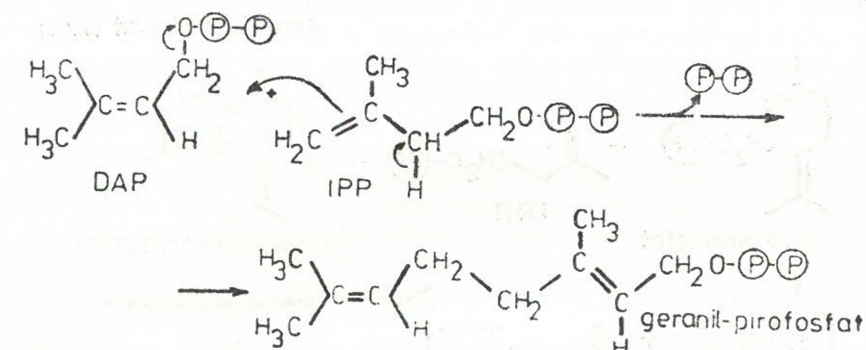


Fig. 118 — Biosinteza geranilpirofosfatului

în speţă, dar care în realitate reprezintă prima grupă de substanţe terpenoide şi anume monoterpenele (Richards şi Hendrickson, 1964).
Prin eliminarea unui radical pirofosfat se formează geranil-pirofosfatul.

După cum se poate vedea şi din schema de mai sus, atomii de carbon ocupă în spaţiu poziţii anumite, ca şi atomii de hidrogen fixaţi de aceştia. Această stereoizomerie îşi are originea în structura sterică a acidului mevalonic. S-a emis ideia că ar exista două specii de acid mevalonic, diferite după poziţia atomilor de hidrogen de la C_4. Această supoziţie a fost magistral demonstrată prin sinteza celor două tipuri de acid mevalonic, de către Cornforth, Popjak şi colaboratorii lor (1965). Cele două specii de MVA (acid mevalonic), marcate stereospecific, cu tritiu sau deuteriu la C_4, au arătat fiecare o configuraţie R sau S.

Cornforth şi colaboratorii (1966) au perparat, pe cale de sinteză, $[2\text{-}^{14}C-4R-4\text{-}^{3}H_1]$ MVA şi $[2\text{-}^{14}C-4S-4\text{-}^{3}H_1]$ MVA şi au incubat separat cele două substanţe, cu preparate enzimatice din ficat. Numai hidrogenul pro-4R a fost incorporat în farnesil-pirofosfatul ca şi scvalenul format, nu şi hidrogenul pro-4S. Aceasta înseamnă că sistemul enzimatic care conduce la condensarea unităţilor $[C_5]$ preferă şi alege configuraţia sterică R. Acelaşi lucru a fost observat şi la biosinteza fitoenului în plante şi microorganisme (Goodwin şi Williams, 1966). Stereospecificitatea la C_4 al MVA se repetă în toate unităţile $[C_4]$ care iau parte la alcătuirea structurii terpenoidelor.

Condensarea unităţilor $[C_5]$ poate merge pînă la un număr de n = 8 în cazul carotenoidelor, de n = 10 în cazul vitaminelor K, sau de n = ∞ pentru cauciuc şi gutapercă.

Se poate constata că structura IPP sau DAP, cu stereoizomeria respectivă, se repetă de n ori în toate moleculele terpenoidice arătate.

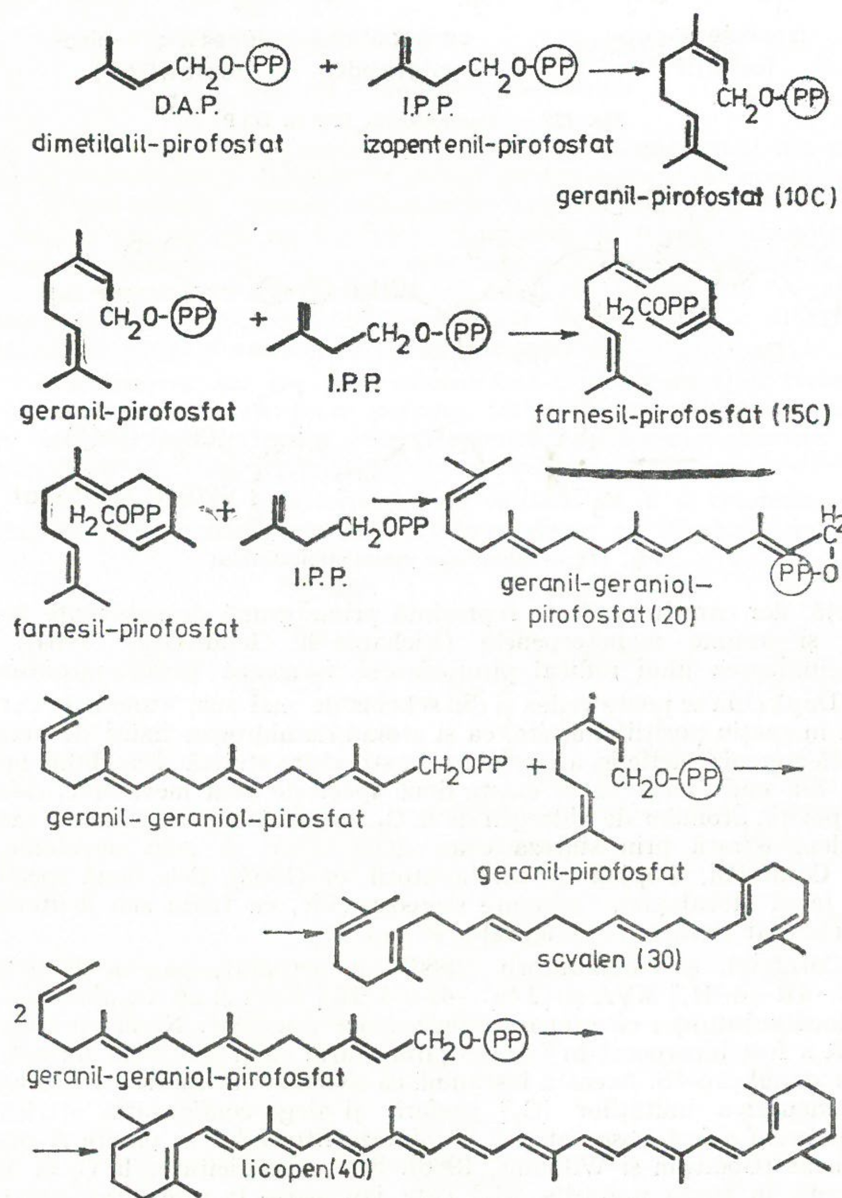


Fig. 119 — Condensarea unităţilor C_5 în biosinteza terpenoidelor

În 1953, Leopold Ruzicka (1887—1976), supunînd distilării uscate diferite materiale naturale (cauciuc, saponozide, răşini de conifere etc.), obţinea, de fiecare dată, izopren (2-metilbutadiena). Acest fapt l-a determinat pe marele chimist iugoslav să emită aşa numita *„regulă izoprenică"*, conform căreia substanţele naturale incluse în clasa terpenoidelor s-ar forma prin condensarea, in vivo, a moleculelor de izopren. În organismul plantelor şi animalelor nu a fost însă identificat, pînă în prezent, izoprenul.

De altfel, încă de la lucrările lui Dalton, Dumas, Liebig sau Faraday, ca şi cele ale lui Williams, Ipatiev, Euler, Bouhardat sau Staudinger, de la sfîrşitul secolului trecut, se bănuia ceva, cînd aceştia după ce au distilat diferite materii naturale, au izolat, caracterizat şi sintetizat izoprenul. Cercetările lui Wallach şi Ruzicka, mai ales, au condus, însă, la concluzia că nu doar biogeneza monoterpenelor şi a cauciucului poate fi explicată prin teoria izoprenică, ci şi a numeroase alte substanţe naturale, unele din ele cu structură foarte complicată. Acest principiu de construcţie al politerpenelor iese cu atît mai mult în evidenţă dacă nu ţinem seamă de grupările funcţionale colaterale, ci ne referim îndeosebi la scheletul de bază al moleculei considerate.

Se poate aprecia că regula izoprenică a lui Ruzicka aplicabilă, cu rezultate foarte bune, la clarificarea structurii multor substanţe naturale, este cu atît mai utilă dacă se referă la biosinteza acestor substanţe în metabolismul organismului viu. În catenele construite din unităţi $[C_5]$ trebuie să recunoaştem existenţa unui principiu biogenetic specific, de o largă răspîndire în materia vie.

A produs senzaţie, dar totodată o dovadă a capacităţii deductive a întemeietorului ipotezei izoprenice cînd, după numeroase cercetări, în 1958, în laboratoarele lui Bloch în SUA şi în cadrul colectivului profesorului F. Lynen din München (1959), principiul izoprenic mult căutat a fost identificat în *„izoprenul marcat"* ca Δ^3-izopentenil--pirofosfat. Abia cercetările efectuate după război cu ajutorul substanţelor marcate cu izotopi radioactivi, au făcut lumină în această problemă indicînd ca monomeri în structura terepnoidelor cei doi izomeri IPP şi DAP.

Dacă din molecula de IPP este îndepărtat integral radicalul pirofosfat, rămîne izoprenul. (Fig. 120)

Această constatare revelatoare a făcut ca IPP să mai fie denumit şi *„izopren activat"*, iar clasa terpenoidelor şi *„izoprenoide"*. Ca o confirmare a regulei izoprenice este şi constatarea că la pirogenarea terpenoidelor, molecula se rupe exact acolo unde s-a făcut condensarea cap-coadă a unităţilor hemiterpenice $[C_5]$.

În schema din fig. 121 sînt redate relaţiile biogenetice dintre diferitele subgrupe de terpenoide, în lumina teoriei izoprenice.

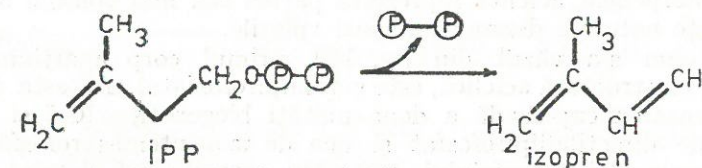


Fig. 120 — Formarea izoprenului

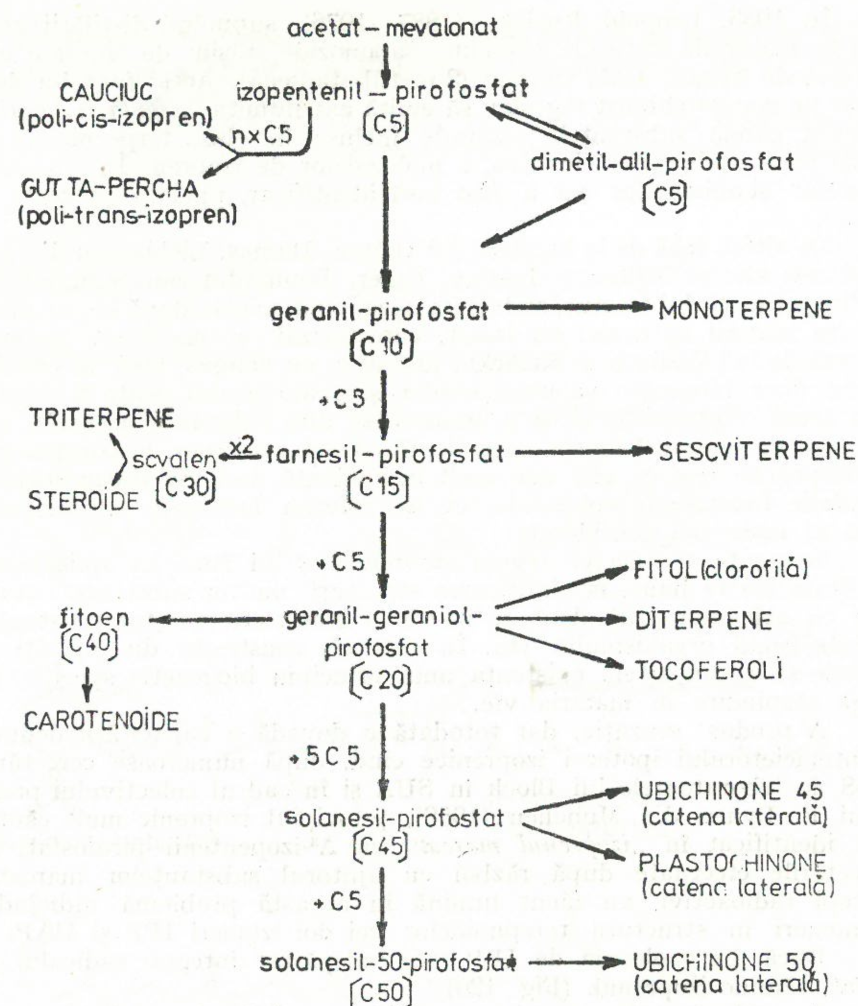


Fig. 121 — Legăturile biogenetice dintre substanțele terpenoide din compoziția plantelor superioare

2.14.1. Biosinteza monoterpenelor aciclice

Monoterpenele aciclice reprezintă partea cea mai volatilă a grupului de substanțe naturale denumite uleiuri volatile.

Așa cum s-a văzut din fig. 119, primul corp aparținînd monoterpenelor, cu structură aciclică, este geranilpirofosfatul. Aceasta ia naștere prin condensarea cap-coadă a două unități biogenetice [C_5] și anume, o moleculă de dimetilalilpirofosfat și una de izopentenil-pirofosfat. Pentru formarea moleculei geraniolului, respectiv geranil-pirofosfatului, o deosebită importanță o are poziția sterică a celor doi reactanți, funcție de

aceasta rezultînd substanțe cu proprietăți diferite, deși au aceeași formulă brută.

Astfel, după orientarea spațială diferită a IPP față de DAP, pot rezulta fie geranilpirofosfat fie nerilpirofosfat.

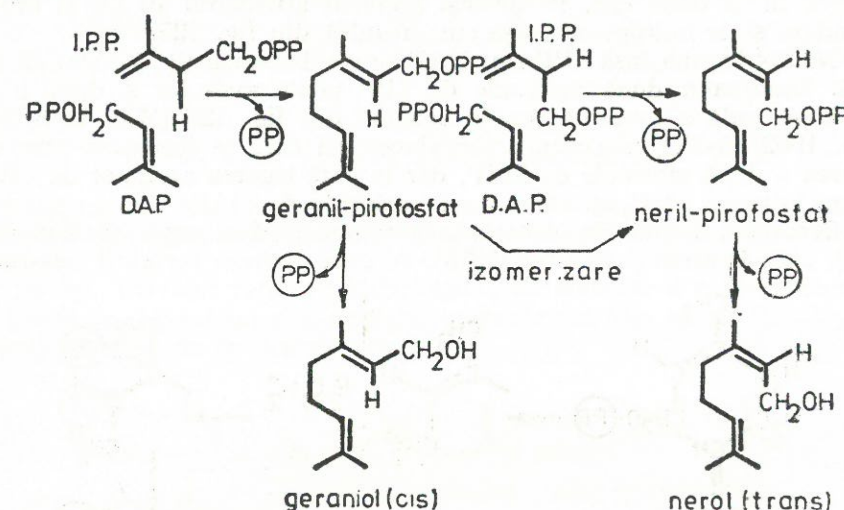


Fig. 122 — Biosinteza geraniolului și nerolului

Condensarea celor două hemiterpene are loc în mai multe faze intermediare, neelucidate încă definitiv, și care sînt dirijate de enzime specifice care determină și transporturile corespunzătoare de energie.

Astfel, se pare că, în primul rînd DAP pierde restul pirofosforil cu formarea unui carbocation. Hidrogenul din poziția 2 a IPP este expulzat și captat de către radicalul pirofosforil. Dubla legătură din poziția 3—4 a IPP migrează în poziția 2—3, iar cei doi radicali CH_2 rămași linberi, stabilesc legătura C—C centrală, în molecula geraniolului, ca urmare a atacului electrofil la centrul cationic. Se pare că ionizarea legăturii carbon-pirofosfat este energetic favorabilă, dacă ținem seama de stabilitatea anionului pirofosfat față de cationul alil. În mare, aceste reacții sînt redate în fig. 123.

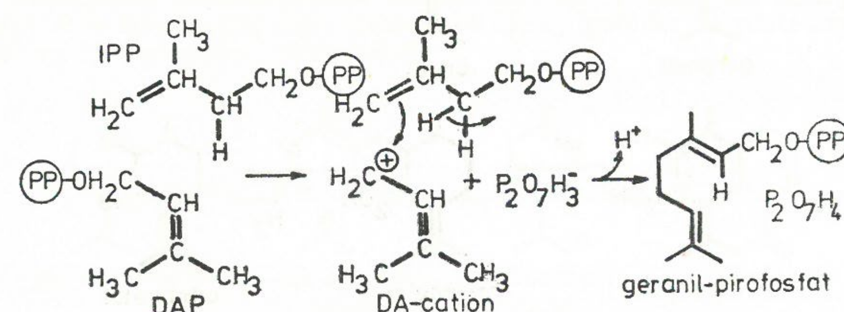


Fig. 123 — Formarea pirofosfatului de geranil

După un mecanism aproximativ asemănător, ar putea fi explicată formarea linalolului, monoterpenă aciclică atît de frecventă în compoziția uleiurilor volatile și însoțind aproape fără excepție geraniolul și nerolul.

Mai greu este de explicat formarea citralului, respectiv citronelalului, deoarece în al doile caz, pe același segment structural au loc și procese de oxidare și de hidrogenare, așa cum rezultă din fig. 125.

Nu totdeauna însă IPP sau DAP se condensează după sistemul cap-coadă. Legarea a două molecule de IPP poate avea loc și după o altă așezare spațială a acestora, ca în schema din fig. 126 (M.P. Crowley și colab., 1962). Astfel, este cazul artemisiacetonei care se formează prin condensarea a două molecule de DAP, dar în care legarea atomilor de carbon are loc între C_1 și C_3 al celor două molecule de DAP.

Cercetînd astfel de substanțe terpenice, Banthorpe și Baxendale (1968), apoi Epstein și Poulter (1973), au emis ipoteza formării așa-ziselor

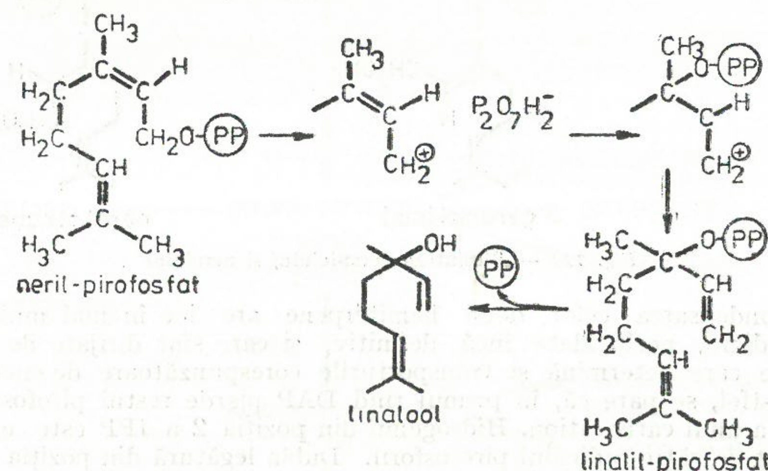


Fig. 124 — Formarea linalolului din geranilpirofosfat

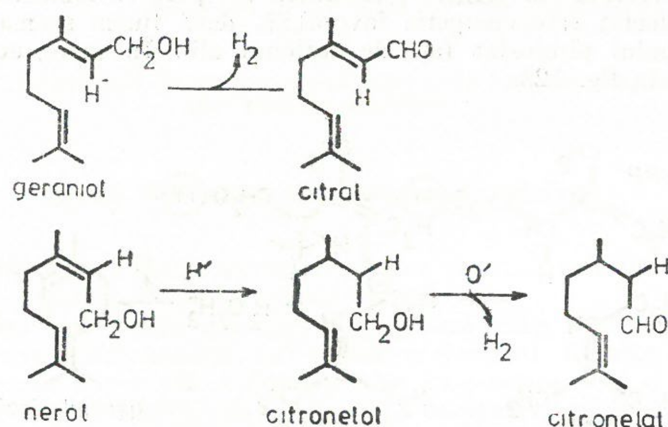


Fig. 125 — Relații biogenetice între monoterpenele aciclice

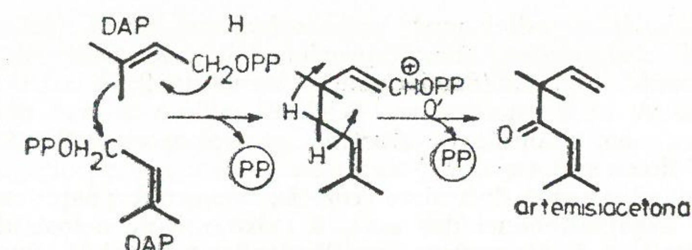


Fig. 126 — Formarea artemisiacetonei din DAP

„monoterpene cu structură neregulată", combinații care apar ca urmare a condensării dintre unități hemiterpenice altfel decît prin sistemul cap-coadă.

În fig. 127 sînt redate posibilitățile de formare a artemisiacetonei (din specii de *Artemisia*) și a acidului crozantemic (din specii de *Chrysanthemum*) pornind de la același precursor.

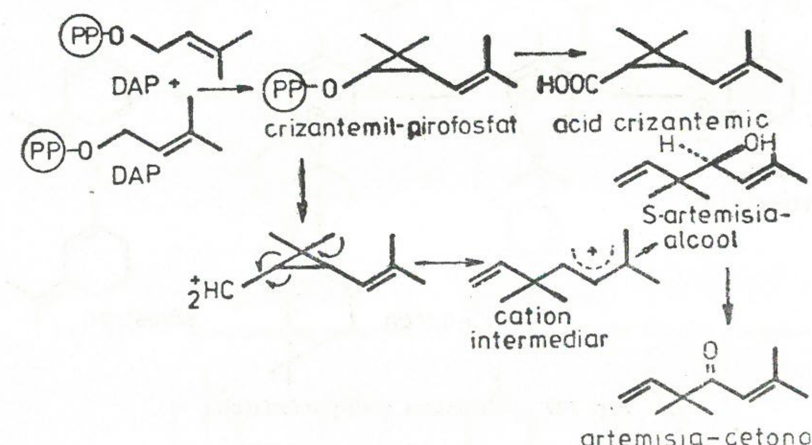


Fig. 127 — Ipoteza biosintezei unor terpene aciclice neregulate

2.14.2. Biosinteza monoterpenelor ciclice

Precursorul monoterpenelor ciclice este tot geranil- sau neril-pirofosfatul. Prin intermediul unui carbocation ciclic, ipotetic, se poate explica biosinteza limonenului (dipentenului).

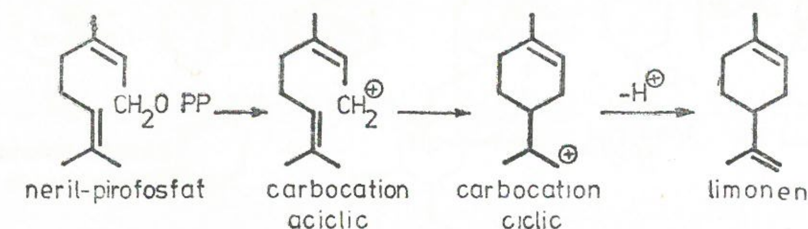


Fig. 128 — Posibilitatea formării limonenului

Tot prin intermediul unor carbocationi aciclici și ciclici poate fi explicată și configurarea monoterpenelor ciclice de tipul silvestrenului sau al Δ^4-carenului fig. 129 (Sandermann și Burns, 1962).

Biosinteza unor monoterpene ciclice oxidate a fost demonstrată prin hrănirea unor plantule de *Anethum graveolens* cu MVA-^{14}C și identificarea ^{14}C-limonenului și a ^{14}C-carvonei.

De fapt, din punct de vedere teoretic, limonenul poate explica formarea și a izopiperitenonei dar această substanță nu a fost identificată în uleiul volatil de *Anethum graveolens*(W. Sandermann și K. Burns, 1965).

Cercetările cu acetat marcat au scos în evidență faptul că acesta apare relativ ușor în structura terpenelor și rapid în CO_2 rezultat din respirație, îndeosebi cînd $^{14}CO_2$ a fost sursa terpenelor marcate folosite în cadrul experimentului. Aplicînd același procedeu de introducere a unor plantule de *Mentha pulegium* în atmosferă de $^{14}CO_2$ și identificarea

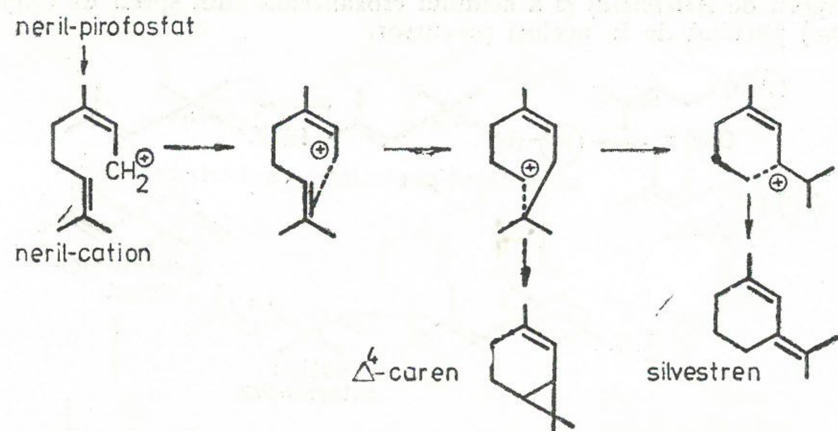


Fig. 129 — Ciclizarea neril-pirofosfatului

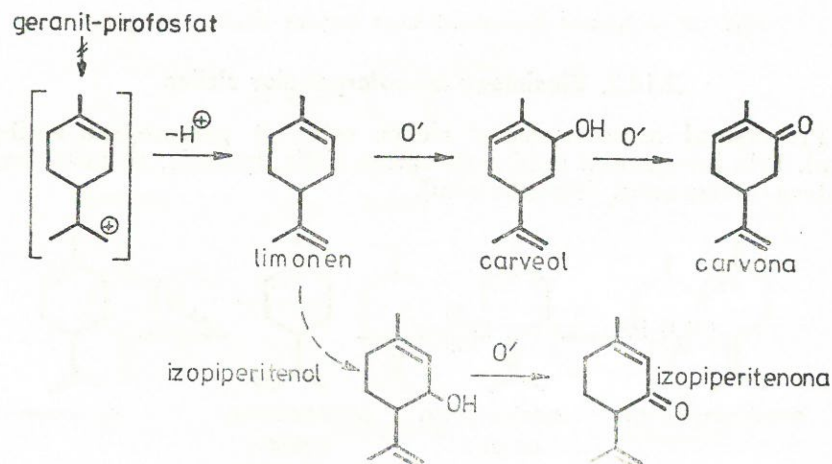


Fig. 130 — Biosinteza carvonei

cromatografică a terpenelor marcate, l-a condus pe Reitsema (1958) la elaborarea următoarei scheme biogenetice. (Fig. 131)

De altfel, experiențele în care plantule de *Mentha piperita* au fost crescute în atmosferă de $^{14}CO_2$, i-au condus pe A.J. Burbott și W.D. Loomis (1969) la presupunerea că monoterpenele ar putea servi ca substrat energetic pentru metabolismul din celule secretoare de ulei volatil. Astfel de experiențe au condus, în cele din urmă, la ipoteza formării diferitelor monoterpene ciclice, pornind de la un precursor comun care este neril-pirofosfatul. Acesta permite închiderea unui hexaciclu, datorită structurii sale pseudociclice și a configurației trans, spre deosebire de geranilpirofosfat, de configurație cis, precursorul monoterpenelor aciclice. Ca intermediari apar diverși carbocationi ciclici. În fig. 132 este concretizată această ipoteză.

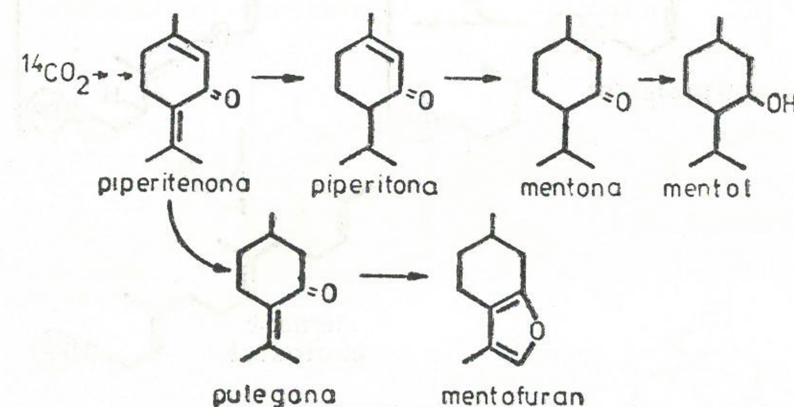


Fig. 131 — Biosinteza monoterpenelor ciclice oxidate în *Mentha pulegium*

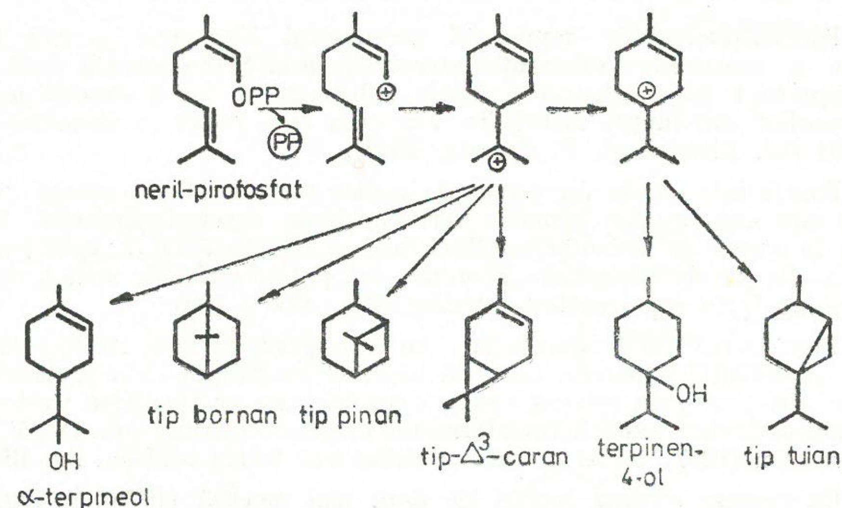


Fig. 132 — Schema ipotetică a biosintezei diferitelor monoterpene ciclice (după H. P. Schütte)

2.14.3. Biosinteza sescviterpenelor

Următorul pas în biosinteza poliizoprenoidelor constă în condensarea a încă unei molecule de IPP sau DAP la geranilpirofosfat, pentru a furniza terpenoidele cu 15 atomi de carbon. Dacă noua unitate $[C_5]$ de condensare este IPP, se formează, în acest caz, farnesilpirofosfatul conform mecanismului arătat mai sus şi prezentat, de această dată, în fig. 133.

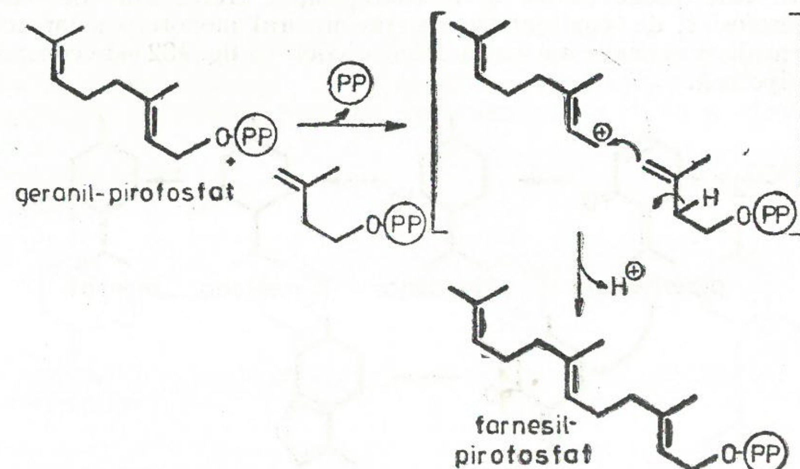


Fig. 133 — Biosinteza farnesilpirofosfatului

Farnesilpirofosfatul reprezintă precursorul biogenetic pentru biosinteza a numeroase substanţe sescviterpenice. Şi de această dată, un rol important în configurarea noilor substanţe îl joacă stereoizomeria precursorilor din lanţul metabolic, aşa cum este redat în exemplul din fig. 134 (W. Rittersdorf, F. Cramer, 1968).

Foarte interesante din punct de vedere teoretic şi importante terapeutic sînt combinaţiile biciclice derivate de la farnesil-pirofosfat. Este vorba de o serie de sescviterpene biciclice, cu structură fie de ciclo-pentaheptan, fie de biciclohexan. Teoretic, cel puţin, astfel de structuri pot fi explicate prin reprezentările sterice. (Fig. 134 şi 135)

Precursorul farnesilpirofosfat, cu configuraţiile sale sterice, are o mare importanţă, deoarece, datorită ionizării oxidrilului alilic şi ciclizării, are loc un atac prin solvent sau o deprotonizare cu formarea unei serii de carbocationi ce explică transformările biogenetice următoare. După J.B. Hendrickson (1957), astfel de cationi ciclici s-ar forma conform fig. 136.

Ca urmare a unor lucrări de dată mai recentă (1975), în figurile 137 şi 138, sînt redate posibilităţile biosintetice de formare a unor reprezentanţi tipici, cu acţiune farmacodinamică importantă, provenind din cei doi stereoizomeri ai farnesilpirofosfatului.

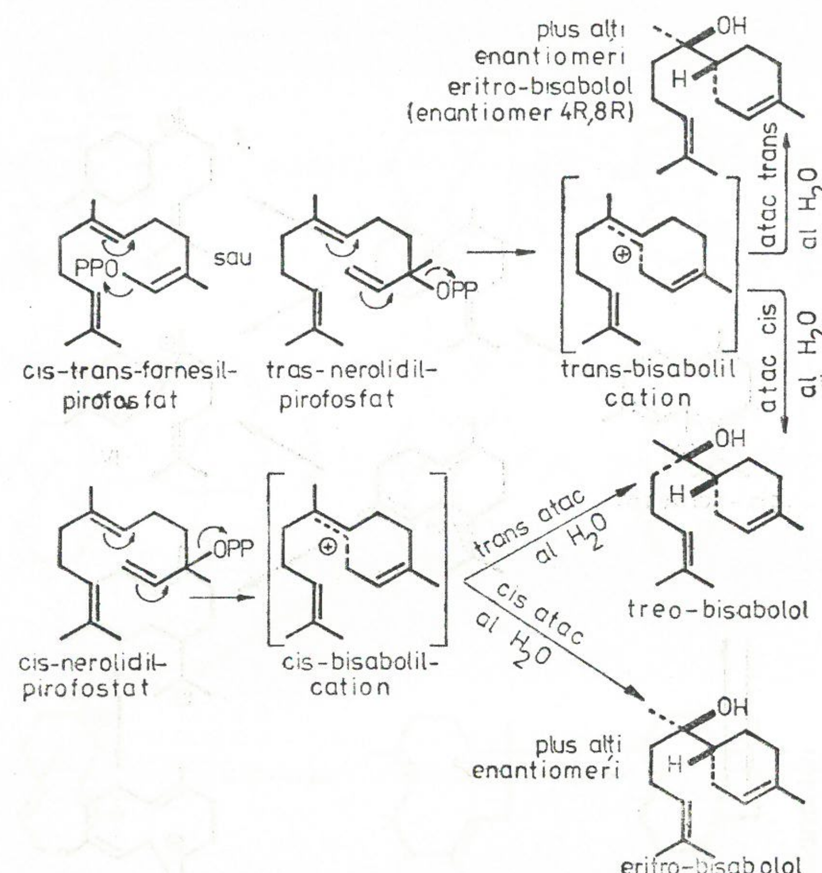


Fig. 134 — **Posibilităţi de formare ai izomerilor bisabololului**

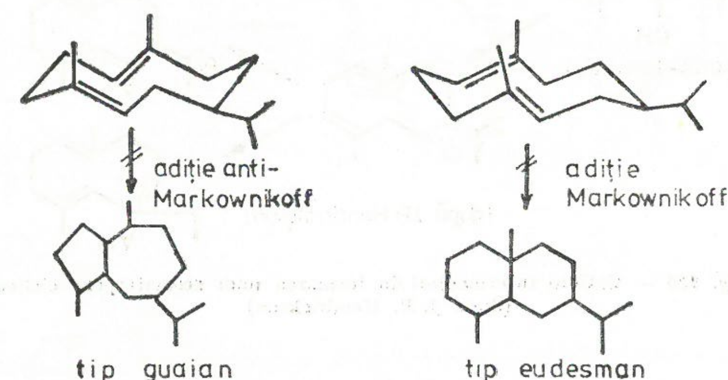


Fig. 135 — Tipuri de sescviterpene

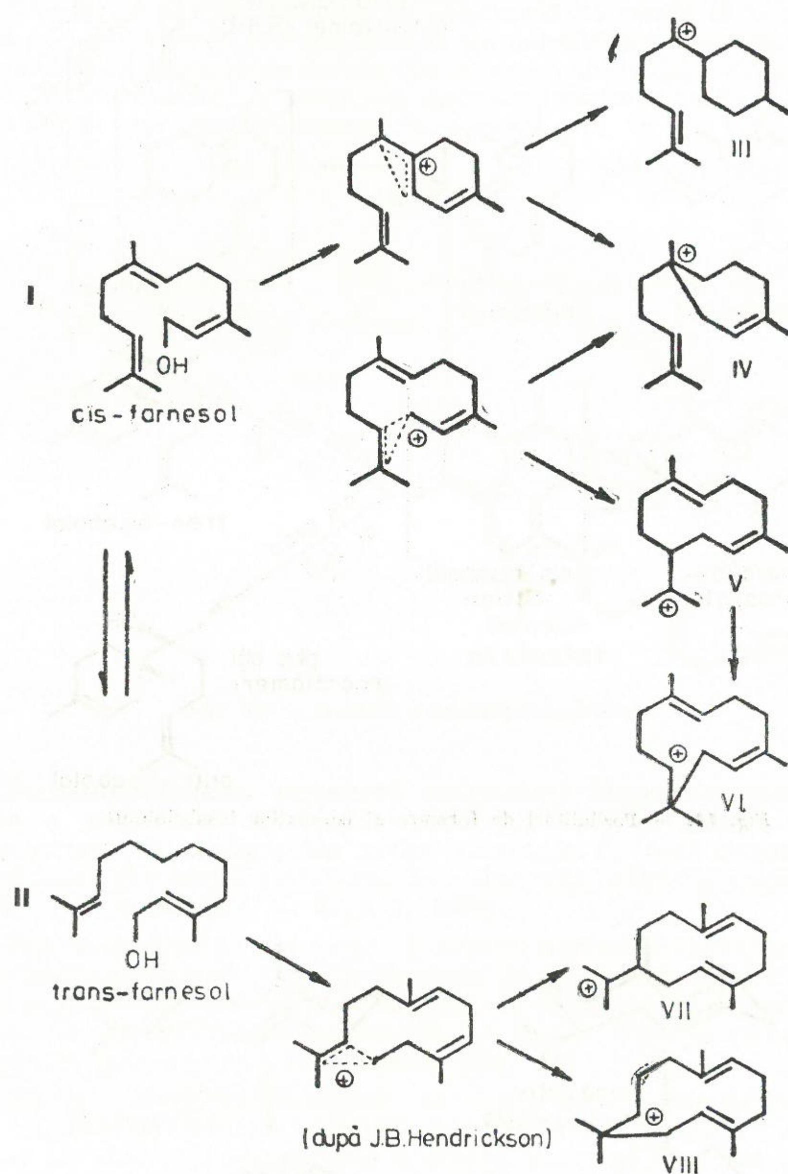


Fig. 136 — **Cationi intermediari în formarea unor sescviterpene ciclice (după J. B. Hendrickson)**

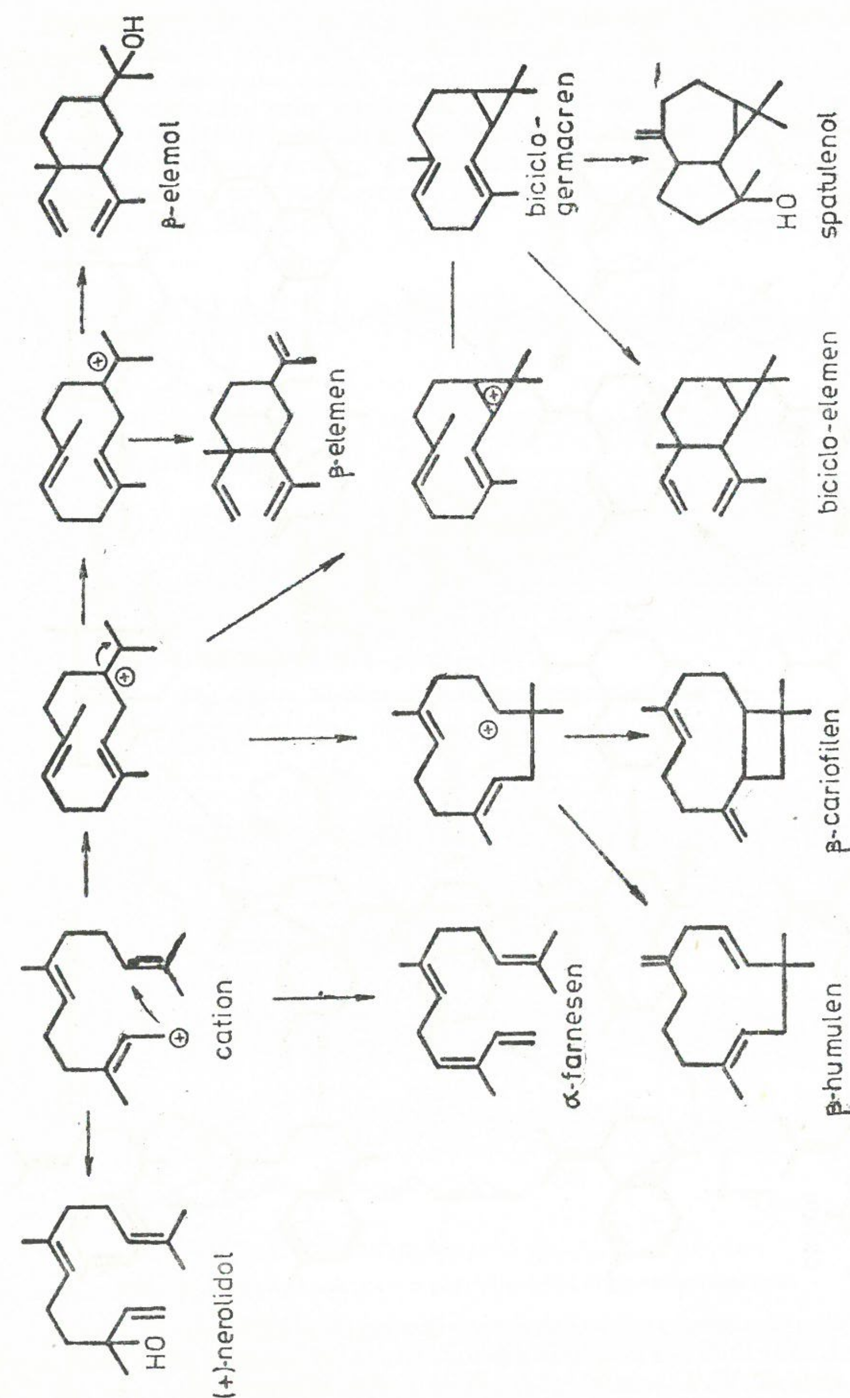


Fig. 137 — Posibilităţi biogenetice de formare a sescviterpenelor ciclice din pirofosfatul de trans-2-trans-6-farnesil

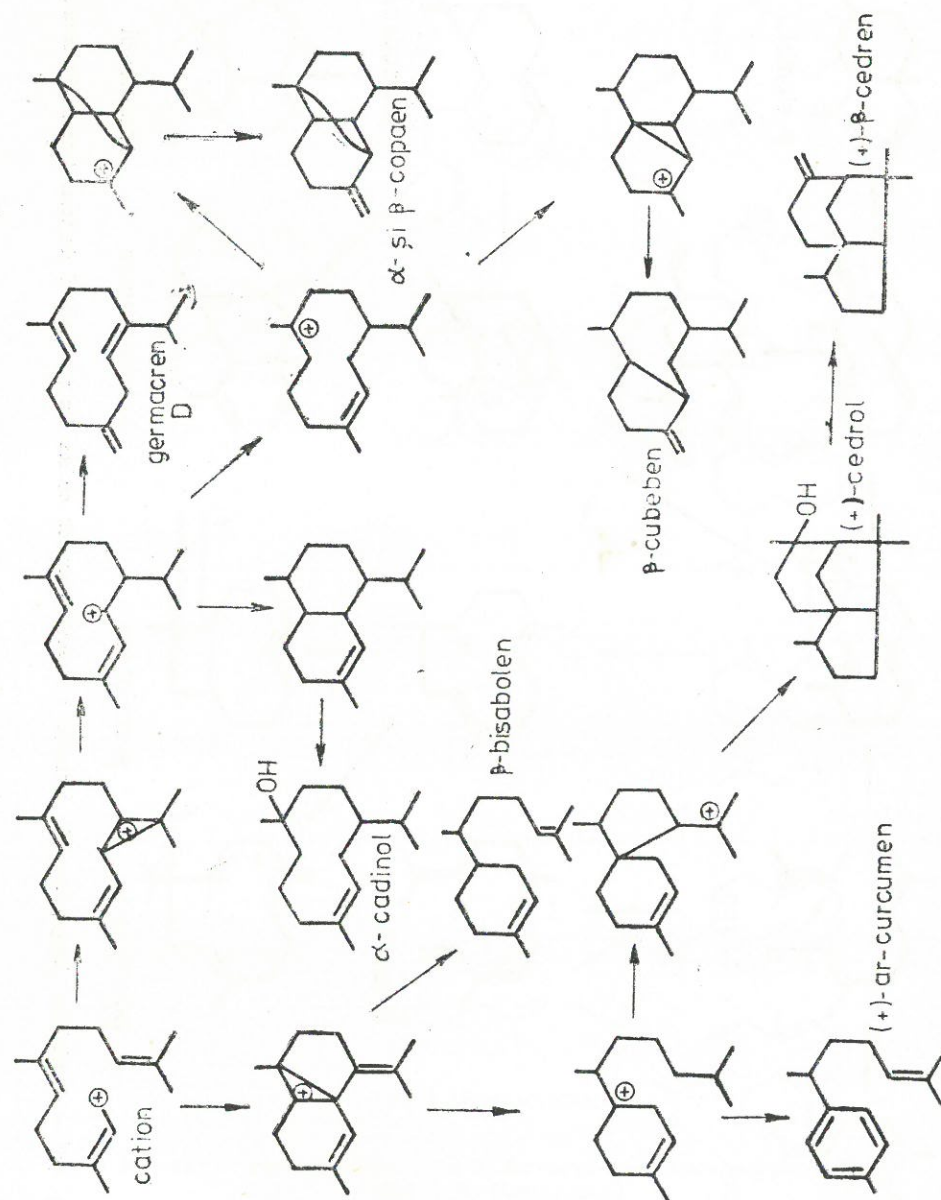


Fig. 138 — Posibilităţi biogenetice de formare a unor sescviterpene ciclice din pirofosfatul de cis-2-trans-6-farnesil

2.14.4. Biosinteza diterpenelor

Substanţele diterpenice sînt răspîndite îndeosebi în compoziţia gimnospermelor, făcînd parte din conţinutul multor rezine naturale. Se caracterizează prin molecula cu 20 atomi de carbon care este sintetizată, în organismele vegetale, prin condensarea a două molecule de geranil-pirofosfat, cînd rezultă geranil-geraniol-pirofosfatul, conform fig. 139.

Ca poliizoprenoid aciclic, geranilgeranilpirofosfatul poate conduce la biosinteza fitolului, prin hidrogenare, sau la cea a vitaminei A, prin ciclizare parţială (Fig. 140).

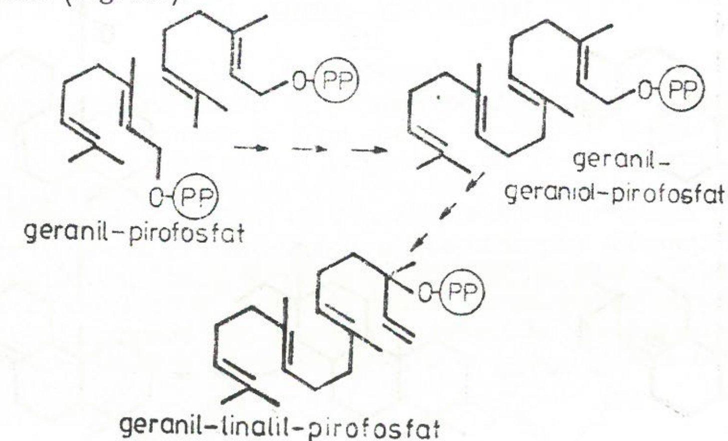


Fig. 139 — Biosinteza geranilgeraniolpirofosfatului

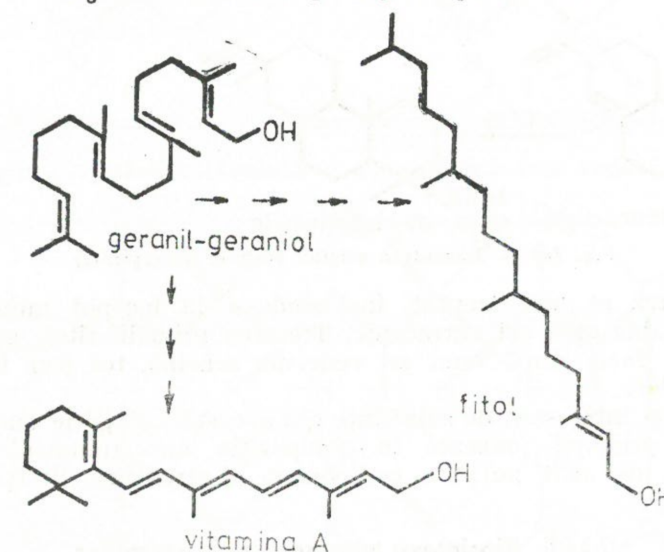


Fig. 140 — Derivaţi aciclici sau parţial aciclici ai geranilgeraniolului

Prin ciclizare totală însă, geranil-geraniolul poate conduce la acizii diterpenici, principalii componenţi ai răşinilor din conifere, aşa cum este demonstrat în fig. 141 (L.H. Briggs şi colab., 1958; R.E. Ireland, P.W. Schiess, 1960).

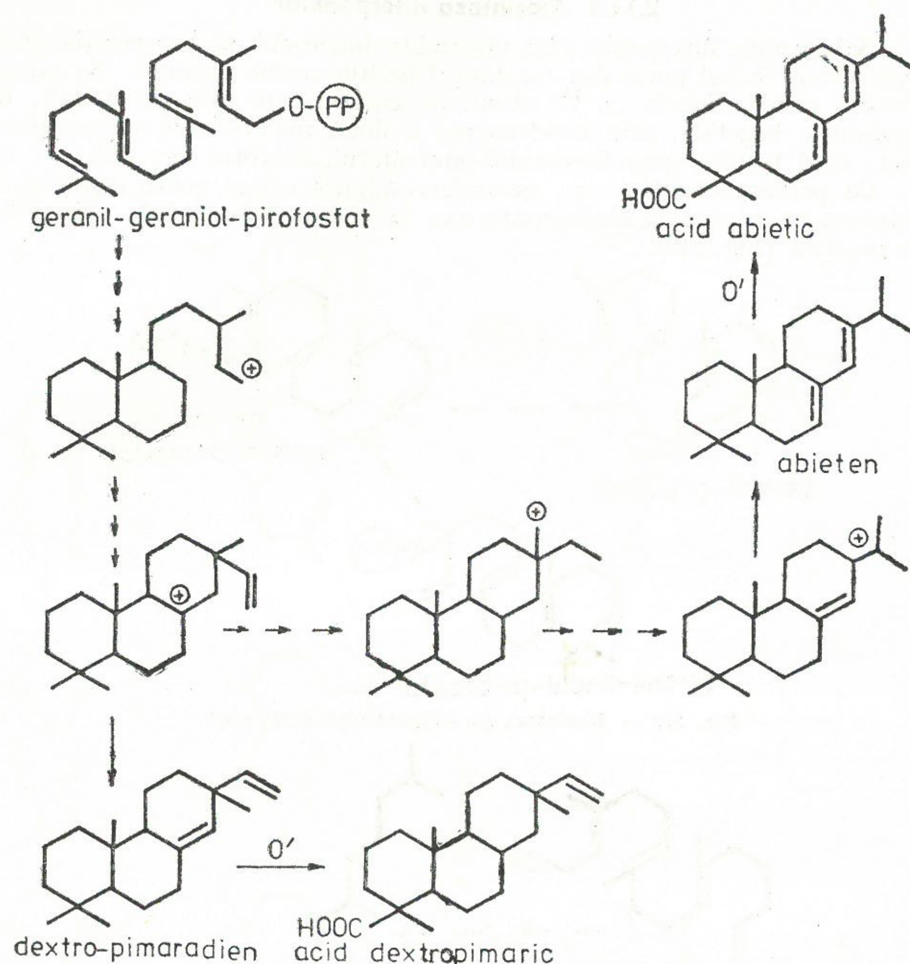


Fig. 141 — Biosinteza acizilor rezinici (diterpenici)

Ciclizarea se face treptat, închizîndu-se la început numai nucleul naftalenic şi abia apoi cel antracenic. Trecerea prin diferitele secvenţe ale ciclizării se face, după cum se vede din schemă, tot prin intermediul carbocationilor.

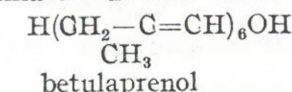
Un grup interesant de substanţe din această categorie sînt alcaloizii diterpenici, principii prezente în compoziţia unor ranunculacee dar la care atomul de azot nu este component al structurii diterpenice (vezi *Aconiti tuber*).

2.14.5. Biosinteza triterpenelor şi sterolilor

Conform figurii 121 prima substanţă triterpenică biosintetizată în metabolismul poliizoprenoidelor este scvalenul. Acesta se formează prin condensarea a două molecule de farnesilpirofosfat ceea ce conduce la lunga catenă cu 30 atomi de carbon a scvalenului.

Configuraţia sterică a scvalenului rezultă din cea a farnesolului şi care, la rîndul său, este consecinţa stereioizomeriei izopentenil-pirofosfatului.

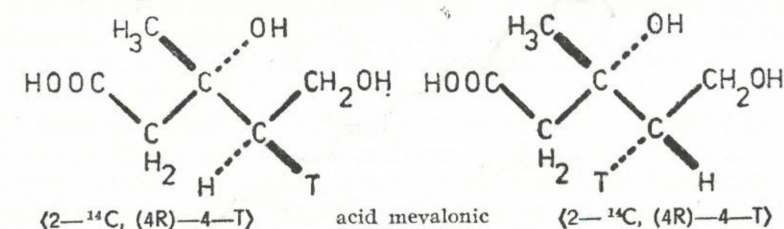
Date importante au fost obţinute, în această direcţie, prin studierea biosintezei betulaprenolului, alcool triterpenic aciclic, existent în compoziţia lemnului mesteacănului (*Betula verrucosa*). D.P. Gough şi F.W. Hemming (1970) au folosit două specii de acid mevalonic marcat, [2—^{14}C, (4R)-4-T] şi [2-^{14}C, (4S)-4-T] (T = tritiu) în a căror soluţii au introdus, pentru un anumit timp, rămurele de mesteacăn.



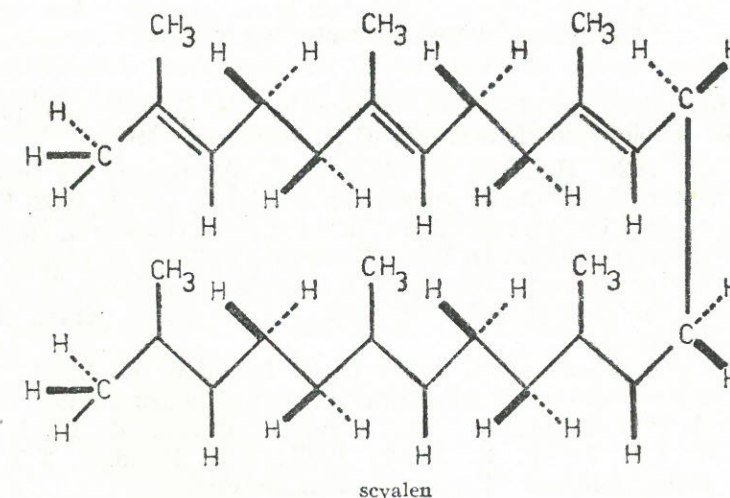
betulaprenol

Autorii citaţi au stabilit că betulaprenolul extras şi caracterizat ca fiind şi el marcat, conţine în structura sa trei resturi biogenetice trans-izoprenice, celelalte fiind resturi biogenetice cis (3+3 la betulaprenol-6; 3+6 la betulaprenol-9).

Administrînd la răsaduri de *Phaseolus vulgaris* 2-^{14}C-acid mevalonic, urmată de triturarea şi separare prin ultracentrifugare diferenţială a fracţiunilor subcelulare, Knapp şi colaboratorii (1969) au găsit scvalen marcat, repartizat în supernatant şi steroli marcaţi în fracţiunea microzomală şi supernatant. Numeroase alte cercetări au condus la convingerea că biosinteza scvalenului poeat fi schematizată steric ca în fig. 142 (R.B. Babes, 1967).



Configuraţia sterică absolută a scvalenului este redată mai jos:



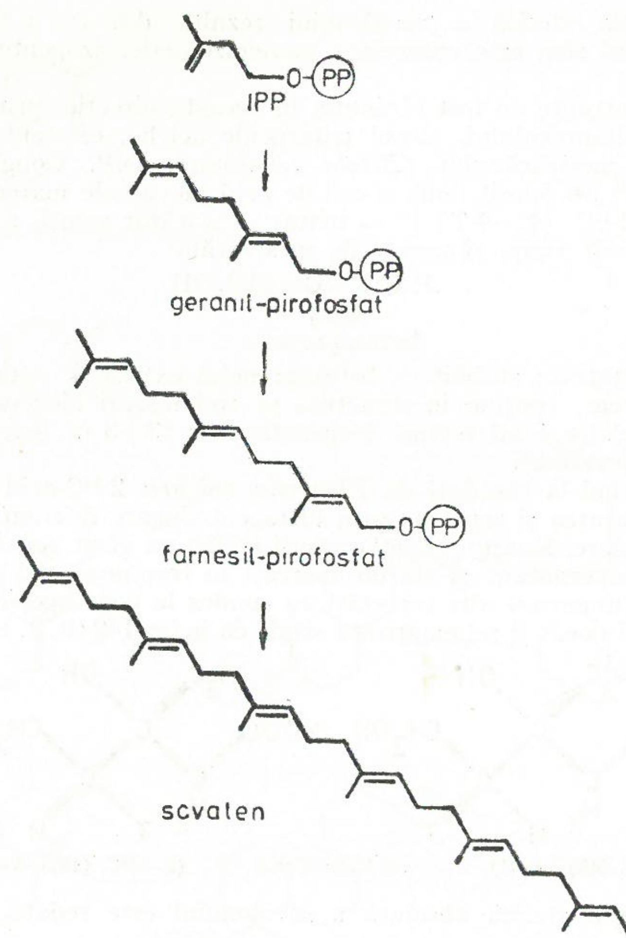


Fig. 142 — Formarea poliizoprenică a scvalenului

Din formulele pseudocliclice ale scvalenului au fost apoi presupuse posibilităţile de ciclizare ale acestuia (C.H. Brieskorn, 1965).

Încă din 1926, Heilbron şi colaboratorii sugereaseră că precursorul biogenetic al sterolilor poate fi considerat scvalenul, iar în 1932 Robinson a presupus că prin ciclizare scvalenul poate furniza colesterol, după eliminarea a trei grupări metilen. În 1953, Woodward şi Bloch au propus formula pseudociclică a scvalenului, care explică acceptabil ciclizarea la lanosterol, după ce încă din 1934 şi Robinson propusese un model pentru ciclizarea la colesterol. (Fig. 143)

Primul experiment al lui Bloch (R.G. Langdon, K. Bloch, 1953) a evidenţiat că scvalenul este precursorul imediat al lanosterolului, fapt care a fost apoi de repetate ori confirmat şi riguros dovedit de Bloch şi colaboratorii săi (T.T. Tchen, K. Bloch, 1957; R.K. Mandgal, T.T. Tchen, K. Bloch, 1958), folosind ^{13}C-trans-scvalen sintetic.

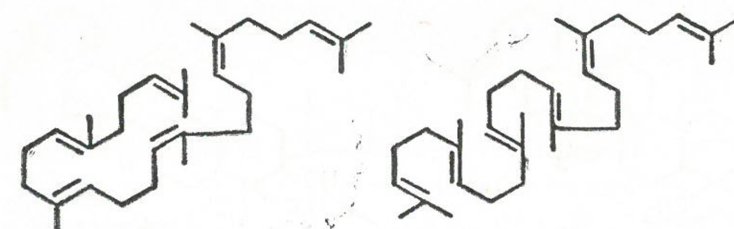


Fig. 143 — Modele de scvalen

Clasificarea de către Ruzicka şi colaboratorii săi (A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger, D. Arigoni, 1955) a acestei originale „căi izoprenice", explică formarea din all-trans-scvalen a tuturor triterpenelor cunoscute ca şi a stereochimiei lor. Atacul electrofil de către un atom de oxigen cationic (ex. OH), la una din dublele legături terminale ale scvalenului iniţiază o cascadă de ciclizări care conduc la un cation ce suferă, apoi, un rearanjament intramolecular corespunzător, comportînd 1 : 2-migrarea a trei atomi de hidrogen (după numărătoarea stereoidică : $9\beta - H \rightarrow 8\beta - H$; $13\alpha - H \rightarrow 17\alpha - H$; $17\beta - H \rightarrow 20\beta - H$) şi a două grupări metil (după numărătoarea stereoidică: $8\alpha - Me \rightarrow 14\alpha - Me \rightarrow 13\beta - Me$) pentru a da, după expluzarea unui proton (8 —H), lanosterolul (T.T. Tchen, M.G. Horning, M.G. Popjak, 1958, 1959).

În 1959, F. Lynen, ca urmare a revelatoarelor cercetări întreprinse şi care au condus la definitiva clarificare a căilor de biosinteză a acizilor graşi a emis o originală schemă, pentru acea vreme, de biosinteză a colesterolului. Aceasta a fost stabilită mai ales in vivo, pe animale sau pe culturi de ţesuturi animale şi apoi pe experiment in vitro. Primele faze de sinteză, pînă la farnesil-pirofosfat, sînt bine cunoscute şi s-au studiat relativ uşor deoarece enzimele şi metaboliţii aferenţi sînt uşor hidrosolubili, pe cînd termenii superiori sînt hidrofobi iar în biosinteza lor desigur că un rol important îl joacă enzimele lipoproteice. În cadrul acestui studiu, Lynen a propus următoarea schemă biosintetică (F. Lynen, 1959) (Fig. 144).

Incubînd discuri de frunze de tutun sau hrănind culturi de ţesuturi de *Rubus caesius, Cychorium intybus, Dioscorea compisuta. Agave toumeyana* sau de morcov, cu acetat-1-^{14}C, au fost izolaţi cicloartenol şi 24-metilen-cicloartenol radioactivi (J.D. Erhardt, L. Hirth, G. Ourisson, 1967). Lanosterol, lanostandien şi lanostandienonă radioactivi nu au fost identificaţi în materialul studiat, ceea ce presupune, cel puţin aparent, că cicloartenolul poate înlocui lanosterolul în biosinteza fitosterolilor.

În privinţa catenei laterale de la C_{17}, cercetarea biosintezei unor C-24-metil- şi C-24-etilfitosteroli, folosind culturi de *Chlorella vulgaris* şi *C. ellipsoidea*, s-a determinat că radicalii metilen şi etilen sînt introduşi la C_{24} de către adenozilmetionină. Lederer (1969), Jaureguiberry şi colab. (1965). Akhtar şi colab. (1966), Barton şi colab. (1966), au arătat că e-24-metilen-lanosterolul este un intermediar în biosinteza lanosterolului, conform următorului mecanism. (Fig. 145)

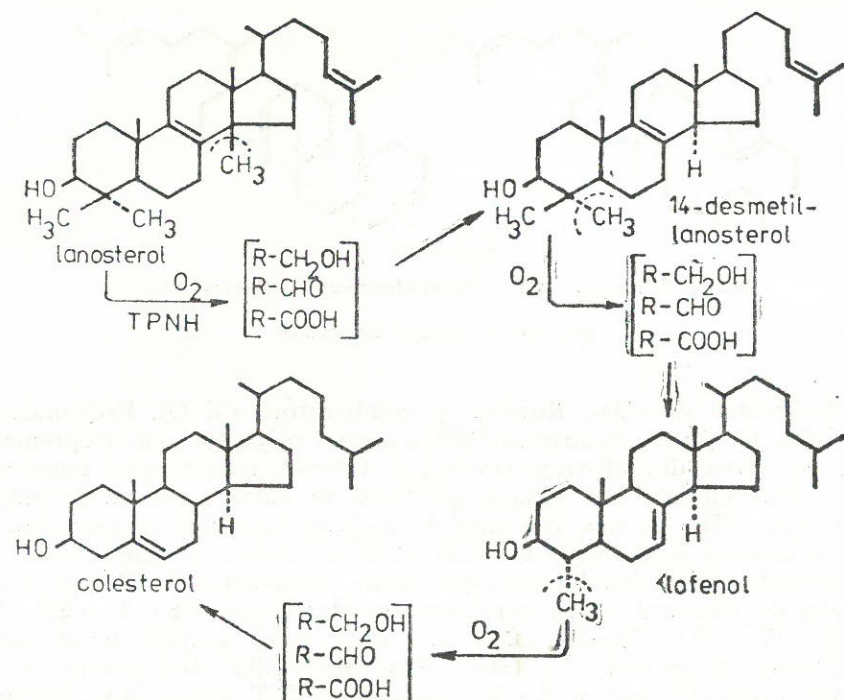


Fig. 144 — Eliminarea oxidativă a trei grupări metil din structura lanosterolului şi ultimile secvenţe ale biosintezei colesterolului

Aceste determinări au fost efectuate folosind (CD_3)-metionină (Y. Tomita, A. Uomori, H. Minata, 1969; Y. Tomita, A. Uomori; E. Sakurai, 1970).

Prin aspersia unei soluţii de acetat de cicloartenil tritiat, în frunzele de tutun, M. Devys şi col. (1969), au izolat apoi o serie de steroli din frunzele tratate, din care numai colesterolul a păstrat radioactivitatea.

J.D. Wheete (1973) a stabilit că primul produs de cilizare al scvalenului, sub formă de 2,3-oxid, în conformaţia scaun-baie-scaun-baie şi care apoi trece în cicloartenol prin interemediul unui cation steroidic intermediar (Fig. 146).

Pe de altă parte, o serie de autori au obţinut incorporarea cicloartenolului marcat în diverşi fitosteroli, dar şi în colesterol animal sau vegetal (H.R. Schütte, 1974).

L.J. Goad şi T.W. Goodwin (1972) au stabilit următoarea suită de intermediari între cicloartenol şi alţi steroli (Fig. 147).

Folosind colesterol-4-^{14}C marcat cu care a tratat seminţe germinate de *Balanites aegiptiaca*, R. Hardman şi E. A. Sofowora (1971), au găsit radioactivitatea corespunzătoare în diosgenina sintetizată de plant ĭă.n mod analog, R.D. Bennett şi colab. (1970), au obţinut incorporarea în diosgenină a 24-hidroxicolesterolului-26-^{14}C, administrat frunzelor de *Dioscorea floribunda*. Aceasta înseamnă că atît cicloartenolul cît şi colesterolul pot fi consideraţi ca precursori ai diverşilor fitosteroli existenţi în

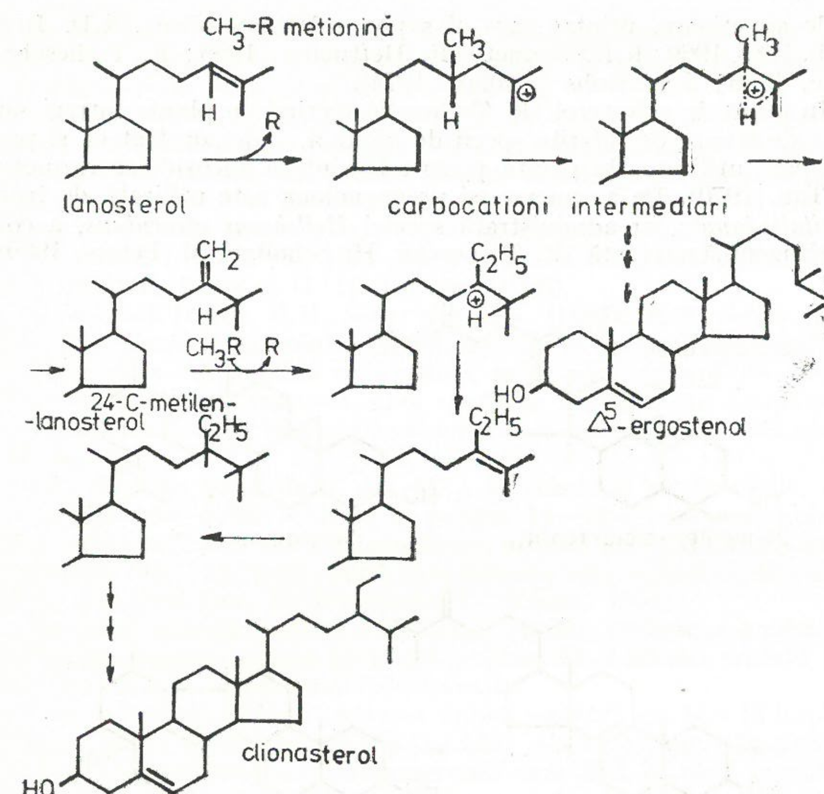


Fig. 145 — Formarea 24-C-metil- şi 24-C-metilenlanosterol derivaţilor

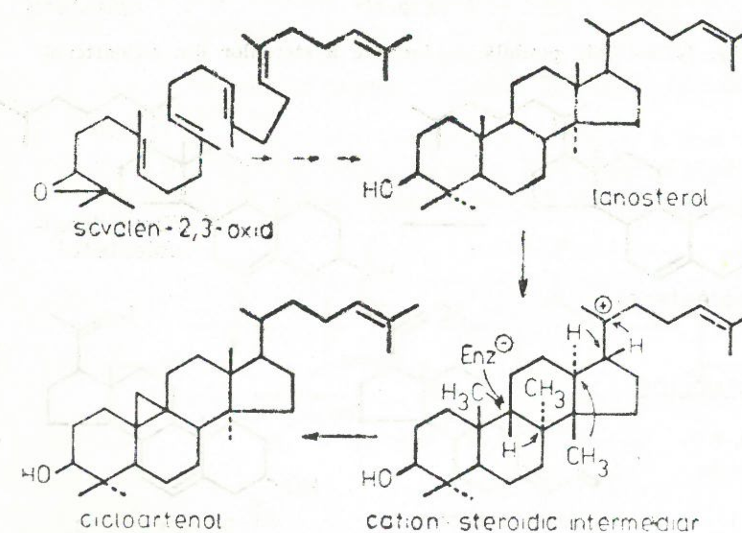


Fig. 146 — Ciclizarea scvalen-2,3-oxidului de lanosterol şi cicloartenol

plantele superioare, printre care şi saponozidele sterolice .(R.D. Bennett şi colab. 1965, 1969 ; R.D. Bennett, E. Heftmann, 1966 ; R. Tschesche, H. Hulpke, 1966 ; S.J. Stohs şi colab. 1974).

În afară de colesterol, R. Tschesche lucrînd cu plante întregi sau cu rondele de frunze de diferite specii de digitală, a demonstrat că şi progesterona este utilizată de plantă pentru biosinteza glicozidelor cardiotonice (Liat Tan, 1970). De asemenea, şi pregnenolona este utilizată de frunzele de *Digitalis lanata*, iar administrată speciei *Helleborus atrorubens*, a condus la helebrigenină marcată (R. Tschesche, H. Scholten, M. Peters, 1969). Se

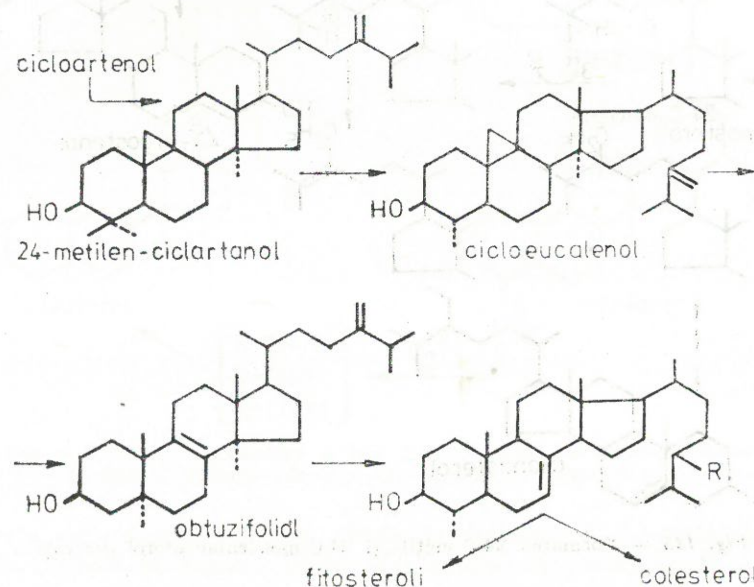


Fig. 147 — Cale posibilă de formare a sterolilor din cicloartenol

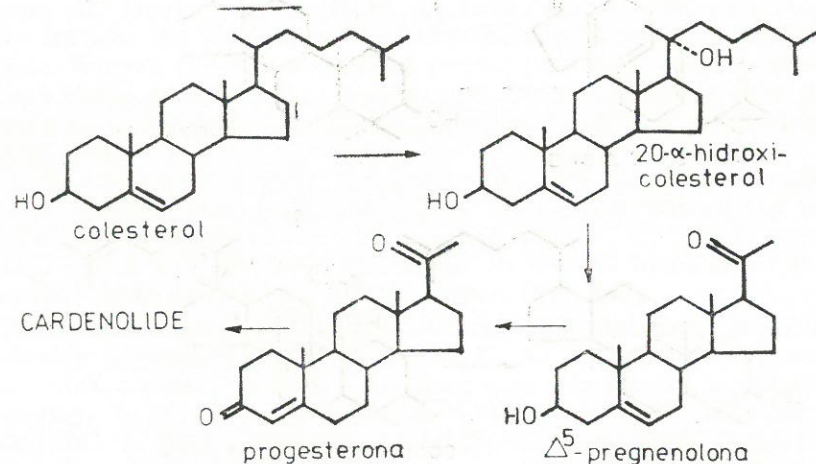


Fig. 148 — Cale de formare a cardenolidelor în frunzele de *Digitalis lanata*

pare că cea mai plauzibilă cale de biosinteză a cardenolidelor din Digitalis lanata este următoarea : colesterol-20-α-hidroxi-colesterol → pregnenolonă → progesteronă → cardenolide (Fig. 148).

Prin administrare de (7-^{3}H)-20-α-hidroxi-colesterol şi (4-^{14}C)-colesterol frunzelor de *Digitalis lanata*, J. A. F. Wickramasinghe şi colab., (1968), au izolat după trei săptămîni, din aceleaşi frunze, digitoxigenol, digoxigenol şi gitoxigenol, bine marcate. Rezultate asemănătoare au obţinut şi alţi autori, începînd cu primele cercetări ale şcolii lui Tschesche din perioada 1964—1965 (E. Caspi, D.O. Lewis, 1967 ; Euw şi Reichstein, 1964 ; H.M. Sauer şi colab., 1967 ; E. Caspi şi G. H. Hornby, 1968).

G. Ryhaek (1967), M.H. Sauer şi colab. (1967), M.H. Sauer şi colab. (1968), R.D. Bennett şi colab., (1969), au ajuns la aceleaşi rezultate de obţinere a unor cardenolide radioactive, prin administrare de pregnenolonă sau progesteronă marcate, unor specii de *Digitalis* sau *Strophanthus*.

O problemă deosebită a pus-o natura şi introducerea OH din poziţia 14.

Introducerea oxidirilului din βC_{14}, la scheletul cardenolidic, are loc prin apariţia unei duble legături în poziţia 14—15 a ciclopentanului unui precursor (progesterona sau pregnenolona), urmată de o oxidare cu formarea unei grupări 14β, 15β-epoxi, după care aceasta este redusă cu formarea de OH-14β, (L. Canonica, F. Ronchetti, G. Russo, 1971).

Bazat pe această ipoteză a lui Caspi (1968), Tschesche a administrat frunzelor de *Digitalis lanata* 5β-H-Δ^{14}-pregnen-3β-ol-20-ona tritiată şi care a fost incorporată în cardenolidele formate.

Pentru a verifica dacă formarea dublei legături din 14—15 implică îndepărtarea unuia din hidrogenii 15β sau 15α, s-a folosit unul din precursorii colesterol, pregnenolonă sau progesteronă, care sînt în mod incontestabil incorporaţi în cardenolide. Rolul hidrogenului din 15α a fost controlat prin incorporarea 3vR-[(2R)-2-^{3}H-2-^{14}C] acid mevalonic în lanosterol, pentru a vedea dacă 15β-H este reţinut iar 14α-CH_3 este îndepărtat (Fig. 150)

Folosind un homogenat de ficat, hidrogenul din 15β este convertit în configuraţie 15α-H, în timpul trans-hidrogenării $\Delta^{14(15)}$-derivatului astfel format şi apoi a compusului saturat cu tritiu în poziţia 15α. Acest derivat este îndeosebi progesterona.

Acidul mevalonic radioactiv, dizolvat în acetonă, a fost depus cu o pensulă pe frunze de *Digitalis lanata*, în vivo. După patru săptămîni plantele au fost sacrificate iar digitoxigenolul marcat a fost izolat şi purificat.

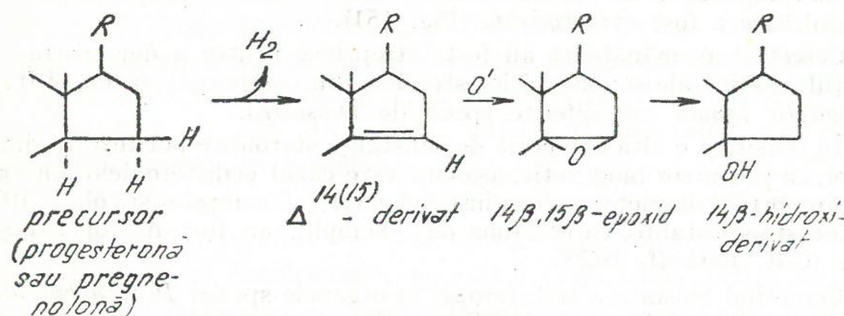


Fig. 149 — Introducerea oxidrilului 14-β în molecula digitoxigenolului

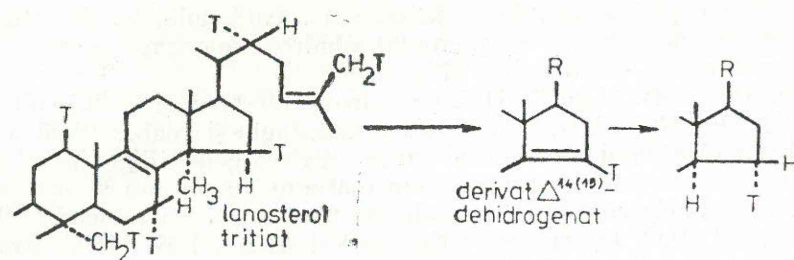


Fig. 150 — Eliminarea radicalului metil din poziția 14 a lanosterolului

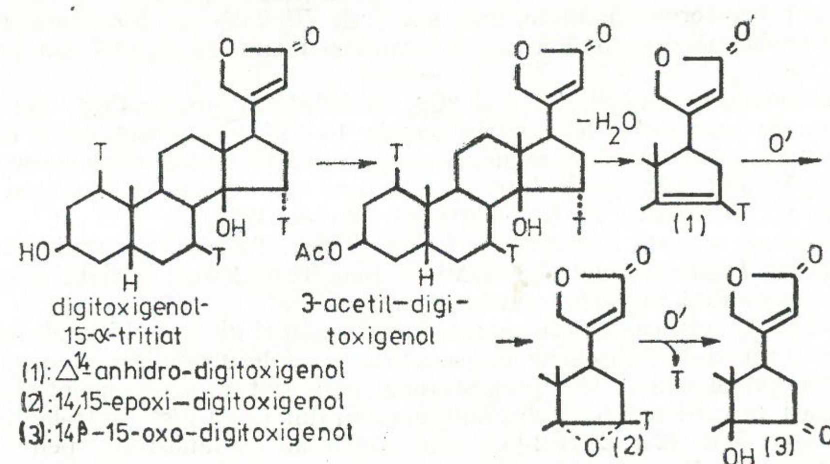


Fig. 151 — Formarea 14-β-hidroxidigitoxigenonei

După diluarea cu digitoxină neradioactivă (carrier) și cristalizare la o activitate specifică constată, materialul a fost acetilat și dehidratat cu clorură de tionil în piridină. Anhidroderivatul a fost tratat cu acid-clor-perbenzoic și oxidat la compusul epoxi, cu anhidridă cromică, ceea ce a condus la oxo-digitoxigenol care a fost caracterizat. (Fig. 151).

Cercetări asemănătoare au fost întreprinse pentru a demonstra configurațiile sterice ale saponozidelor sterolice din compoziția acelorași frunze de *Digitalis lanata* sau diferite specii de *Dioscorea*.

În sfîrșit, și o altă categorie de substanțe steroidice pot rezulta din colesterol, ca precursor biogenetic, așa cum este cazul ecdisteroidelor, hormon foarte important în metamorfoza insectelor (M.J. Thompson și colab., 1972). Apoi, aceste substanțe, ca ecdisona de exemplu, au fost descoperite și în plante (C.E. Berkoff, 1970).

Cercetînd biosinteza ecdisteronei în organele speciei *Podocarpus alata*, E. Heftmann și colaboratorii (1968), au dovedit că și de această dată precursorul structural este colesterolul.

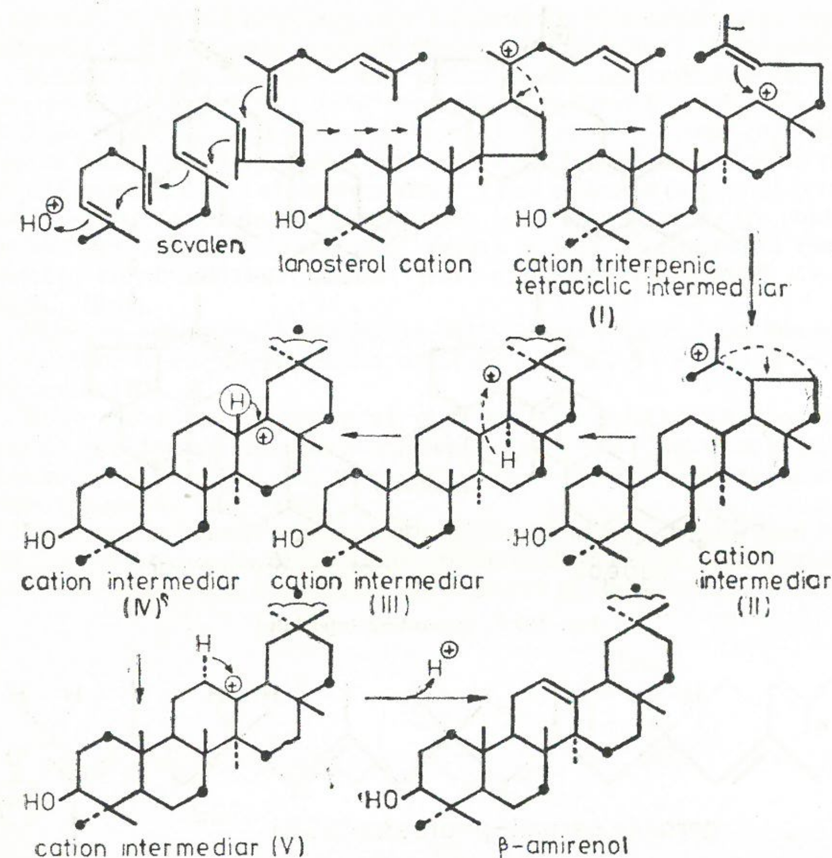


Fig. 152 — Schema propusă pentru biosinteza β-amirenolului

În ceea ce privesc substanțele triterpenice cu structură pentaciclică, aceasta se formează tot din scvalen, prin intermediul lanosterolului, care suferă apoi o serie de rearanjări intramoleculare, prin intermediul carbocationilor care labilizează acele zone ale structurii ce trebuie modificate, pînă la configurarea nucleului pentaciclic. O astfel de schemă biosintetică a propus-o H.H. Rees, G. Britton și T.W. Goodwin (1968), după ce au hrănit mazăre încolțită cu acid (3RS)-[2-^{14}C, (4R)-4-^{3}H]-mevalonic și au analizat β-aminerolul izolat din aceasta.

Pornind de la conformația sterică scaun-scaun-scaun-baie a scvalenului, β-amirenolul rezultat va avea configurația scaun-scaun-scaun-baie-scaun (Richards și Hendrickson, op. cit). (Fig. 152).

Cationul intermediar din poziția II, al figurii de mai sus, poate fixa această formă în structura lupeolului și a derivaților săi. (Fig. 153).

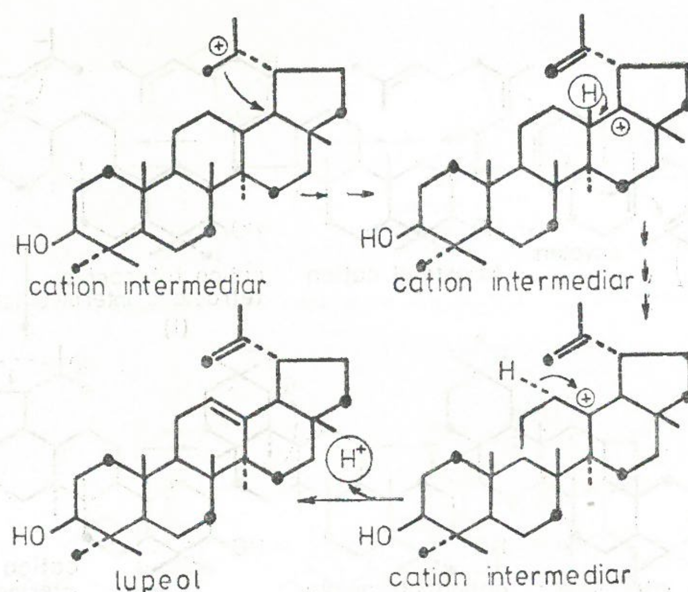


Fig. 153 — Biosinteza lupeolului

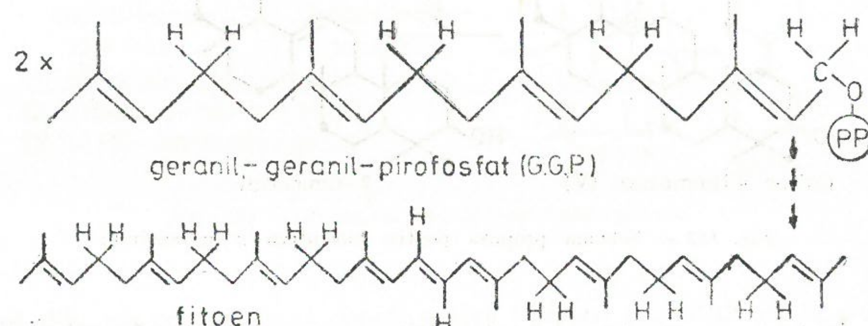


Fig. 154 — Formarea fitoenului prin condensarea GGP

2.14.6. Biosinteza carotenoidelor

Ţinînd cont de marea importanţă economică (coloranţi fiziologici şi care dau valoarea comercială a unor produse alimentare şi medicamentoase) ca şi fiziologică (provitamine A), studiul lor a fost intreprins încă de la sfîrşitul secolului trecut. Deoarece organismele animale nu au capacitatea de a sintetiza de novo carotenoide, le pot numai metaboliza, cercetările de biosinteză a acestor substanţe atît de răspîndite în regnul vegetal, de la microorganisme la plantele cele mai evoluate, au fost întreprinse folosind ca test numeroase specii vegetale (K. E. Eimhjellen, S. L. Jensen, 1964).

În oricare din organismele vegetale testate sinteza carotenoidelor pleacă de la utilizarea acetatului activat, sub formă de acetilcoenzimă A, care furnizează primul monomer care va conduce, prin condensare repetată, la catenele polinesaturate, poliizoprenice, ale moleculei carotenoidelor.

Pentru condensarea în catene poliizoprenice din unităţile biogenetice hemiterpenil (IPP şi DAP), este necesară îndepărtarea unui radical pirofosforil şi expulzarea unui proton de la C_4 al MVA. Prin aceste condensări se ajunge la molecula diterpenică a geranilgeranilpirofosfatului, el fiind precursorul poliizoprenic direct al carotenoidelor. Două molecule de geranil-geranilpirofostat se leagă apoi după un mecanism asemănător celui care contribuie la sinteza scvalenului (Figura 142), pentru a forma precursorul direct al majorităţii carotenoidelor naturale, fitoenul (figura 154) (T. W. Goodwin şi colab., 1967).

Fitoenul este primul compus cu 40C în secvenţa catenei biosintetice care conduce la caroteni complet nesaturaţi ca α-, β-, γ- sau δ -carotenii şi licopenul (10).

Între geranilgeranilpirofosfat şi fitoen mai există însă şi un alt intermediar, prefitoenul, care sub formă de ester pirofosforil conduce la formarea unui carotenoid, licopersenul, intermediar în biosinteza a numeroase carotenoide cunoscute (Fig. 155).

Deoarece în timpul condensărilor IPP, doi atomi de hidrogen sînt legaţi la C_4 care provine din MVA, apare problema dacă există o îndepărtare sistematică, sterospecifică, a unui atom de hidrogen şi, dacă este aşa, care din cei

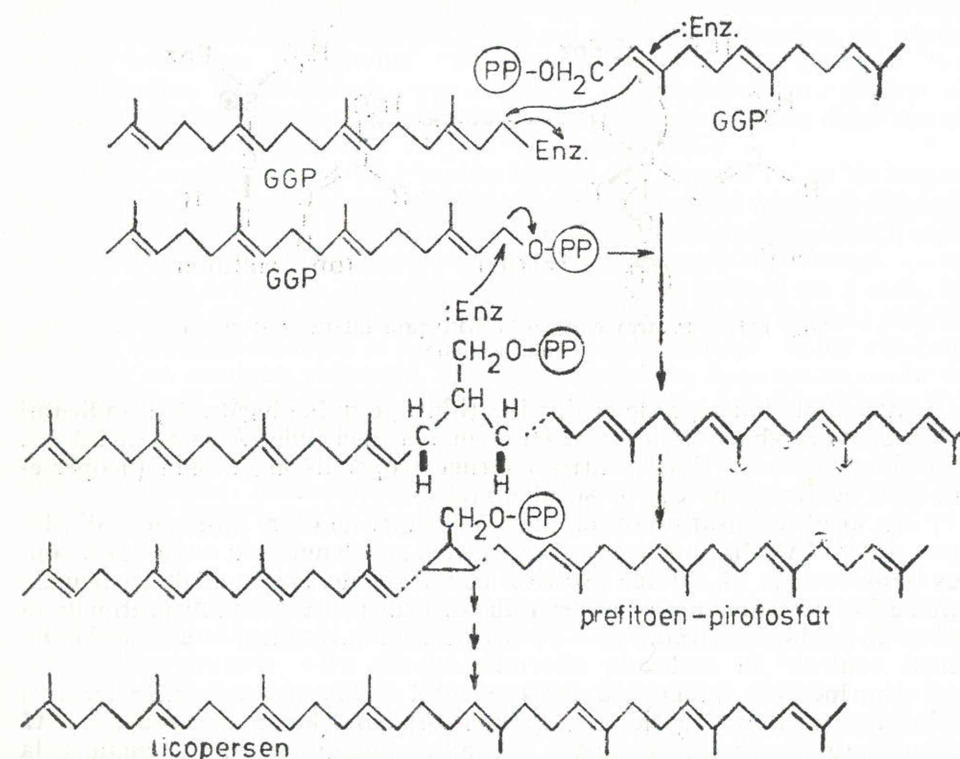


Fig. 155 — Formarea licopersenului pe calea prefitoenului (după Tămaş şi Neamţu 1986)

doi. Pentru a elucida această problemă, au fost întreprinse cercetări cu substanțe marcate și anume 4C-^{3}H-MVA (G. Suzue, J.W. Porter, 1969).

Ca și în cazul formării scvalenului, toate eliminările de hidrogen de la C_4 al MVA au aceeași sterospecificitate; atomul pro-R-hidrogen este păstrat pe cînd atomul pro-S este pierdut [după nomenclatura lui Cohn și Ingold (1951), extinsă de Hanson (1966) pentru a denumi perechile de liganzi g și g la un atom tetraedric Xggij]. R.J.H. Williams și colaboratorii săi (1967) au arătat că în timpul testării formării fitoenului, la un număr de organisme stereospecilicitatea îndepărtării hidrogenului de la C_4 la MVA este aceiași ca și în cazul citat al biosintezei scvalenului. Considerații ulterioare asupra biosintezei carotenoidelor au arătat că în procesul de formare a fitoenului sînt pierduți doi atomi de hidrogen de la doi atomi de carbon centrali, care își au originea în C_5 al MVA.

Mai departe, un atom de hidrogen de la C_5, de data aceasta, al MVA, este pierdut în timpul transformării fitoenului în carotenoide complet nesaturate.

Din lucrările lui Cornforth și colab. (1966) rezultă că resturile de geranil-geranil sînt legate pe calea unei ilide, mecanism care necesită prezența unei grupări tioeter la centrul activ al fitoen-sintetazei. Acest grup tioetre deplasează pirofosfatul dintr-o moleculă de geranil-geranil-pirofosfat, printr-o reacție de substituție care cuprinde inversia configurației la C_1 al GGP, pentru a da un ion de sulfoniu (Fig. 156).

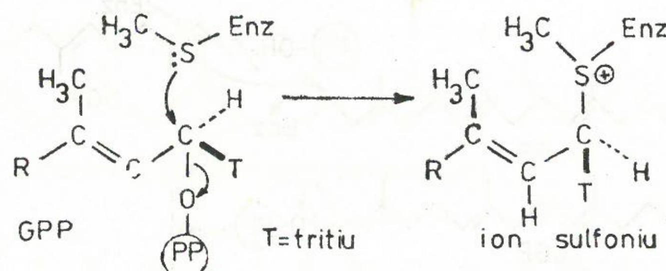


Fig. 156 — Fixarea enzimei la GPP prin intermediul radicalului sulfoniu

Atomii de hidrogen de la C_1, situați între o dublă legătură și radicalul S⊕ au acum tendința de ionizare cu formarea unei ilide. Aceasta alchilează a doua moleculă de GGP pentru a forma licopersil-ion-sulfoniu (licopersenul este echivalentul C_{40} al scvalenului).

În locul deplasării nucleofile a tio-enzimei de către hidrogenul din latura „B" a NADPH care are loc la formarea scvalenului, în acest caz a condus la observația că sarcina pozitivă incipientă de la atomul de carbon din care se pierde S-enzima, este neutralizată prin pierderea unui proton de la radicalul metilen adiacent, ceea ce favorizează introducerea unei duble legături centrale în molecula fitoenului.

Din lucrările lui Popjak (1961) rezultă alchilarea unei duble legături ca în procesul de elongație al moleculei terpenoidelor. Prima etapă constă într-o reorganizare anionotropă a geranil-geranilului pentru a conduce la un derivat geranil-linaloil. Alchilarea cu inversia celei de a doua molecule de GGP are loc la restul pirofosfat al primei molecule ce stabilizează deficiența de electroni rezultată la C_2. În mod normal, eliminarea trans regenerează dubla legătură.

În stadiul final, restul pirofosfat este îndepărtat dar în locul intermediarului care suferă reducerea cu NADPH, sarcina pozitivă ce se formează la eliminarea pirofosfatului este neutralizată de pierderea unui proton expulzat cis-1,4, cu migrarea electronilor π de la dubla legătură, pentru a forma fitoenul.

Considerații teoretice arată că ambii atomi de pro-R-hidrogen din centrul moleculei fitoenului sînt păstrați numai dacă configurația dublei legături centrale, astfel formate, este cis. Din determinările efectuate a rezultat că fitoenul natural este de configurație cis.

Prin dehidrogenarea enzimatică a fitoenului, acesta trece în cis-fitofluen, caroteniod intermediar, parțial nesaturat. Înainte de a fi continuată dehidrogenarea, are loc, însă, o trans-total izomerizare (Gh. Neamțu, C. Bodea, 1968; B. H. Davies, 1970). (Fig. 158).

Dehidrogenarea carotenilor parțial nesaturați, la caroteni total nesaturați, se face conform așa numitelor „secvențe Porter-Lincoln", în care desaturarea are loc prin apariția cîte unei duble legături, alternativ de o parte și de alta a dublei legături centrale, pornind de la configurația 15-cis a fitoenului (Fig. 159).

O mare parte din carotenoide însă, conțin la unul sau la ambele capete, un ciclu de iononă care, în urma experimentelor efectuate cu acid mevalonic marcat (3RS)-2-^{14}C-(4R)-4-^{3}H au condus la concluzia că α-iononă, din α-caroten, nu provine prin izomerizarea β-iononei din β-caroten, și nici invers. Ciclul iononic este închis în mod independent pentru α-, β-, sau γ-caroten, ca urmare a eliminării diferite a protonilor dintr-un cation carbonium intermediar (A.J.H. Williams, 1967).

Prin experimentare pe plastide izolate din diverse soiuri de tomate s-a ajuns la concluzia că un carotenoid aciclic, pentru carotenii obișnuiți licopenul, închide inelul iononic plecînd de la structura pseudociclică a capătului aciclic. Dacă se elimină un proton de la C_6 al capătului catenei, ca urmare a conjugării cu un complex caroten-ciclază, se închide un β-ciclu, iar dacă protonul ce se pierde de la carbocationul precedent format, provine de la C_4 se obține un ciclu ε. Ciclizarea și la celălalt capăt al catenei carotenoidice va conduce, respectiv, la -α și la β-caroten, așa cum se poate vedea din figură (B. H. Davies, 1977). (Fig. 160).

Într-o schemă sintetică, poate fi prezentată următoarea cale de transformare (biosinteză) a diverselor carotenoide, de la fitoen la α- și β- caroten, prin intermediul fitofluenului și al β-carotenului (Tevini, Lichtenthaler, 1977). (Fig. 161)

2.14.7. Biosinteza unor poliizoprenoide

Printre politerpenele a căror moleculă se formează prin condensarea unui număr mai mare de unități [C_5] pot fi amintite ubichinonele (vitamine K), plastochinonele, alte filochinone.

Conform unor cercetări întreprinse pe alge verzi *(Euglena gracilis)* cărora li s-au administrat substanțe marcate, nucleul aromatic provine din acid homogentizic, el însuși provenind din acid șikimic (D.R. Threlfall și G.R. Whistance, 1969, 1970).

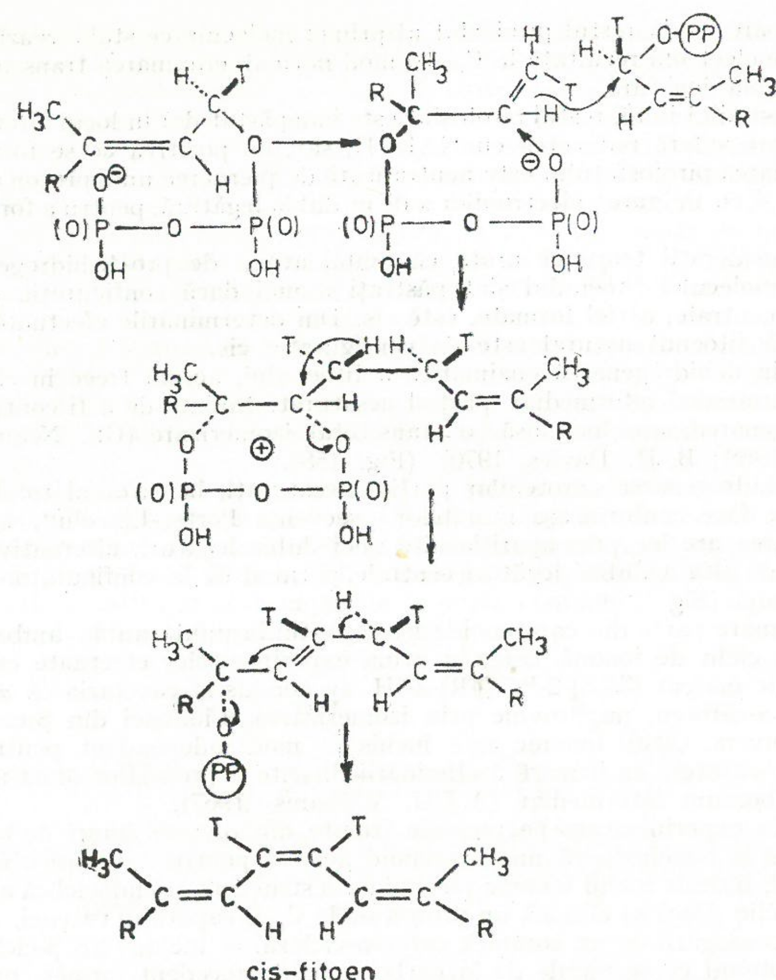


Fig. 157 — Formarea cis-fitoenului natural din /prefitoenpirofosfat (T = tritiu)

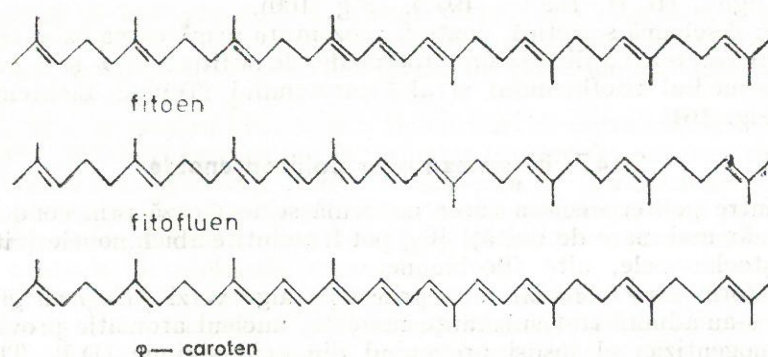


Fig. 158 — Transformarea fitoenului în φ-caroten prin dehidrogenare

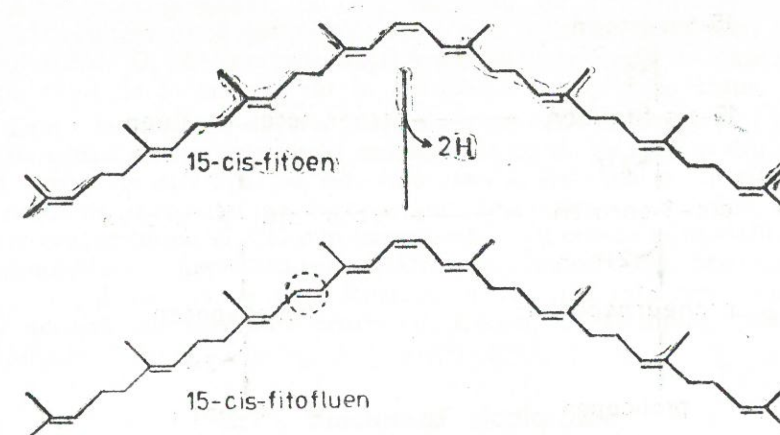


Fig. 159 — Secvența Porter—Lincoln în dehidrogenarea fitoenului

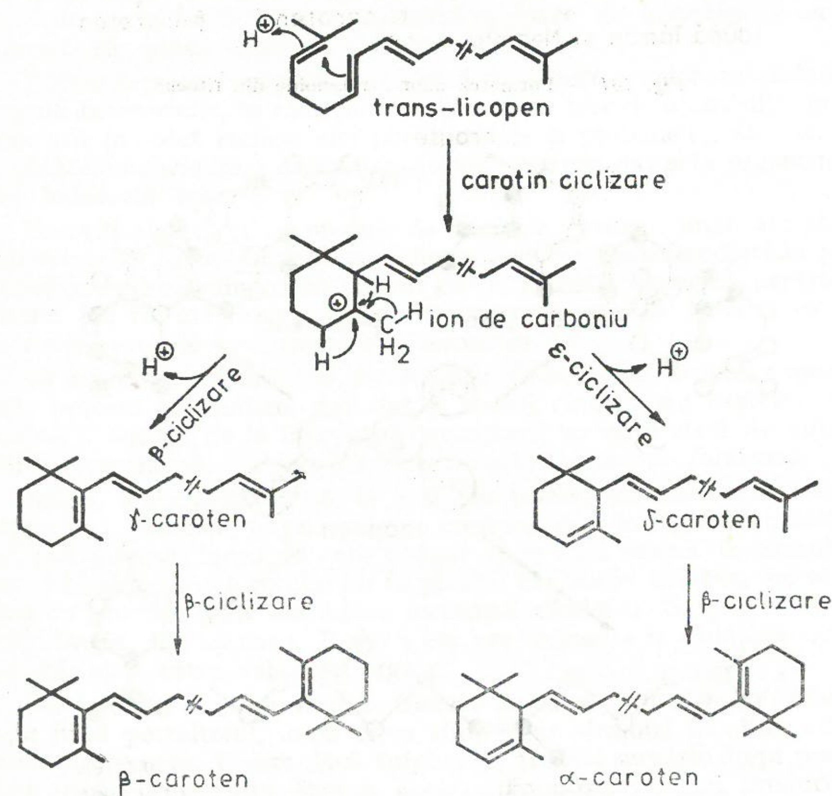


Fig. 160 — Formarea carotenilor prin ciclizarea celor aciclici

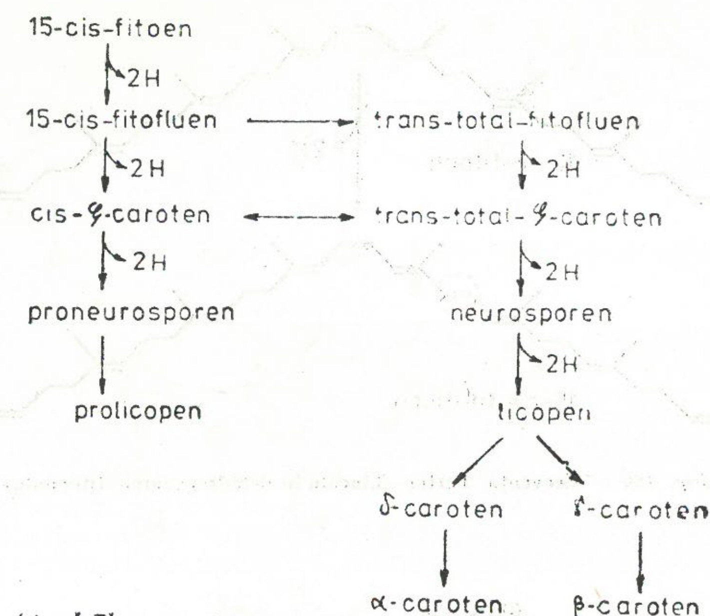


Fig. 161 — Formarea unor carotenoide din fitoen

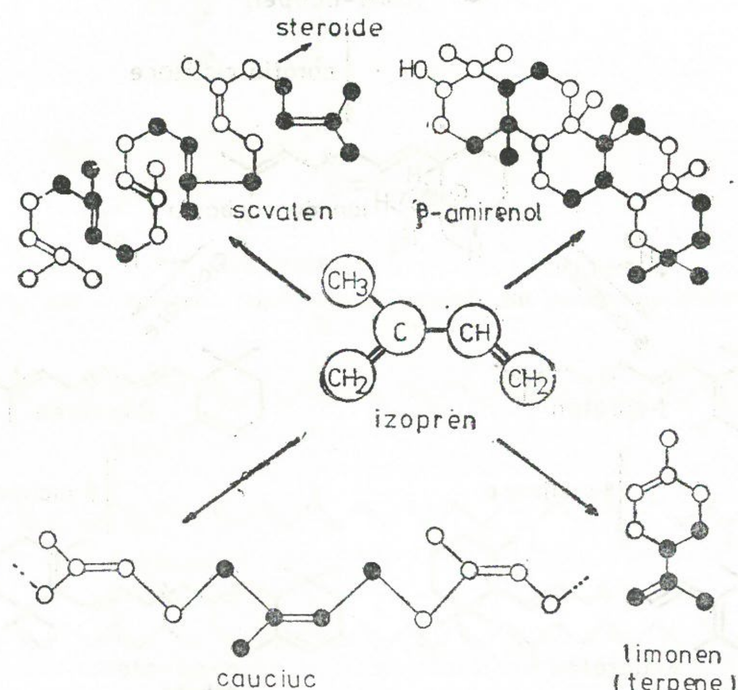


Fig. 162 — Produşi de condensare ai izoprenului

Alte poliizoprenoide, în care numărul de polimerizare n = 500 la 5000, sînt cauciucul şi gutaperca. În aceşti polimeri izoprenici, condensarea unităţilor $[C_5]$ se produce după sistemul cap-coadă, la cauciuc configuraţia fiind de formă cis, iar la gutapercă configuraţia trans.

Drept încheiere a acestei mari clase de substanţe care sînt izoprenoidele, nu grupa de compuşi după numărul de atomi de carbon din moleculă, sau structura de care aparţin, este importantă. Este mai puţin esenţial dacă este vorba de mono-sau politerpene, de steroli sau carotenoide, de uleiuri volatile sau vitamine K. Cel mai important lucru constă în modalitatea cum sînt „asamblate" (condensate) unităţile „izoprenice". Prin prizma aceleiaşi, celebre, reguli izoprenice a lui Ruzicka, în fig. 162 este reprezentată ilustrativ această cuprinzătoare teorie (F. Lynen, U. Henning, 1960).

2.15. Biosinteza alcaloizilor

Problema biosintezei alcaloizilor este încă deschisă, cu tot volumul imens de cercetări care au fost imtreprinse în această direcţie. Încercări de a clarifica o serie de aspecte ale acestei probleme au fost efectuate încă de mult timp, dar rezolvarea integrală nu a fost realizată nici pînă azi. Abia cercetările din ultimile decenii, utilizînd mijloace de investigaţie moderne, au reuşit să aducă oarecare lumină.

Lucrurile s-au complicat însă cînd substanţe oganice conţinînd azot, de regulă heterociclic, în molecule mici, care nu trec de o anumită greutate moleculară (nu sînt incluse aici polipeptidele şi proteinele), au fost găsite şi în plantele inferioare, ca ciuperci sau alge marine, dar şi la organisme animale, îndeosebi insecte.

Socotiţi altă dată ca produşi de excreţie, termeni finali ai métabolismului secundar, alcaloizii sînt consideraţi acum ca intermediari în procese metabolice de înalt dinamism, uneori cu rol fiziologic esenţial pentru viaţa plantelor (cu rol antifungic, toxine de protecţie sau, la insecte, ca agenţi de atracţie sau de recunoaştere — feromoni —).

În procesul de biosinteză, alcaloizii se formează ca urmare a unor complicate procese enzimatice, dar sînt şi cazuri cînd ei iau naştere, aşa zis „spontan". Totuşi, de la începutul cunoaşterii lor ca o clasă de substanţe definitiv constituită, s-a pus întrebarea unde şi cum se formează.

Astfel, s-a constatat că, la plantele tinere, alcaloizii sînt localizaţi în organele vegetative, în punctele de creştere, deci în regiuni cu activitate fiziologică intensă, lucru de care trebuie să se ţină seamă în considerarea căilor de biosinteză şi a rolului lor în plantă. Cu toate acestea, nu se poate afirma cu precizie unde anume se formează alcaloizii. Se ştie că la unele specii (*Atropa*, *Hyoscyamus*, *Berberis* etc.) se formează în rădăcină de unde migrează apoi către celelalte organe.

Dacă se grefează un altoi de tomate pe tulpină de *Atropa belladonna*, *Atropa* fiind portaltoiul, după cîtva timp apar alcaloizi în altoi, adică în frunzele de tomate. Invers dacă tulpina de tomate serveşte drept portaltoi, pentru altoiul format din Atropa, aceasta din urmă nu mai produce alcaloizi, lipsindu-i rădăcina (fig. 163).

La *Papaver somniferum* alcaloizii apar după 3—4 zile de la germinare în rădăcină, iar după alte cîteva zile şi în latexul din tulpină. Latexul este însă localizat, în cea mai mare cantitate, în capsule, după fructificare, ceea ce ar putea conduce la ideea că aici s-ar afla sediul principal al biosintezei alcaloizilor. Dacă se decapitează însă, tulpina matură de mac, în acest caz alcaloizii pot fi regăsiţi la extremităţi, în vîrfurile frunzelor. În schimb, dozîndu-se cantitatea totală de alcaloizi din planta întreagă, se vor găsi cantităţi egale, atît la plantele întregi cît şi la cele fără fructe (decapitate). Acest fapt vine în sprijinul observaţiei că alcaloizii sînt sintetizaţi în rădăcină de unde circulă, migrînd către celelalte organe ale macului (fig. 164).

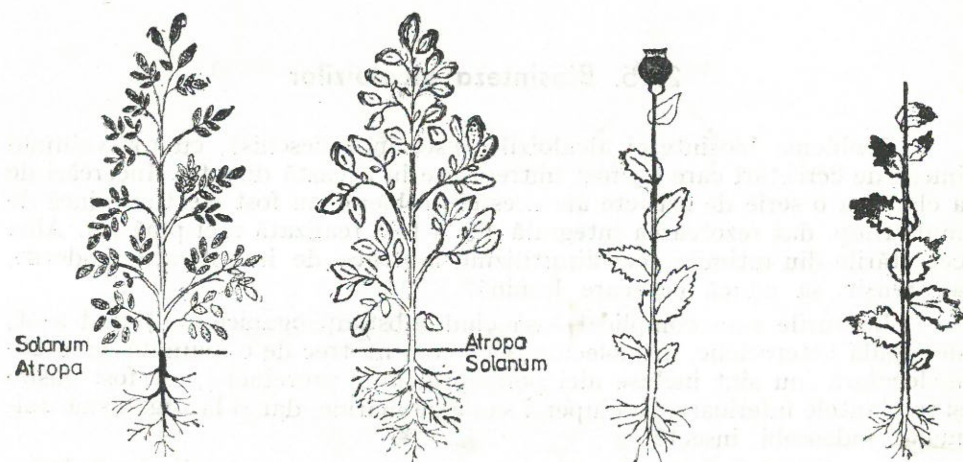


Fig. 163 — Formarea alcaloizilor în altoii de *Solanum lycopersicum* şi *Atropa belladonna*

Fig. 164 — Formarea alcaloizilor în rădăcinile de mac

Un mecanism asemănător a fost demonstrat pentru plantulele de *Berberis vulgaris*, cu alte cuvinte formarea alcaloizilor în rădăcină şi deplasarea lor către celelalte organe.

Rolul aminoacizilor în biosinteza alcaloizilor. Experienţele amintite mai sus, au adus aspecte noi în această complexă problemă a biosintezei alcaloizilor, dar mai rămîneau, totuşi, o serie de detalii de elucidat.

Treptat, în materialul acumulat de-a lungul timpului, începea să se contureze tot mai pregnant, rolul deosebit de important pe care aminoacizii îl comportă în biosinteza alcaloizilor. Aceştia ar constitui materialul de bază pentru formarea lor. Aşa cum se va vedea, în acelaşi scop pot să servească şi produşii de degradare ai aminoacizilor, cum sînt aminele biogene care provin din simpla lor decarboxilare, ca şi aldehidele rezultate în urma decarboxilării dezaminative a aminoacizilor.

Au fost identificaţi o serie de aminoacizi, nu prea mulţi, care iau parte direct la biosinteza alcaloizilor. (Fig. 165).

Considerînd că mecanismul formării alcaloizilor din aminoacizi ar decurge în sensul unei reacţii Mannich, se ajunsese, la un moment dat, la concluzia că la o astfel de reacţie ar participa o amină (provenită din decarboxilarea unui aminoacid), o aldehidă (posibil din decarboxilarea dezaminativă a aminoacizilor) şi un compus capabil să se ionizeze, eliminînd un proton şi jucînd rolul de catalizator acid.

În sensul celor exprimate mai sus s-ar putea explica formarea tropinei, nucleul de bază al alcloizilor tropanici, pornind de la acid aceton-dicarboxilic, metilamină şi succindialhehidă, aşa cum se poate constata din figura 166.

Schema de mai sus nu a fost verificată întru totul, in vivo, însă la elaborarea sa, în 1917, de către R. Robinson, a însemnat foarte mult. Pe de o parte, reacţia decurge în soluţie apoasă şi în condiţiuni foarte blînde, deci apropiate de cele fiziologice. Pe de altă parte, Robinson a imaginat astfel de scheme la care să participe, pe cît posibil, substanţe care se găsesc în organismele vegetale, care au fost verificate în laborator, iar unele din ele constatate parţial şi în organismul viu. Astfel de scheme au căpătat denumirea de *„sinteze pseudofiziologice"*.

De-a lungul anilor, au fost elaborate mai multe astfel de sinteze pseudofiziologice, pornind de la lucrările lui Robinson, care reuşise să pună

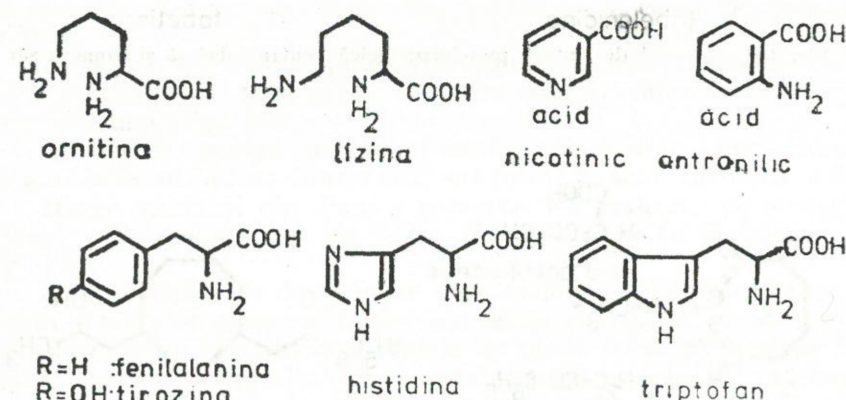


Fig. 165 — Precursori biogenetici ai alcaloizilor

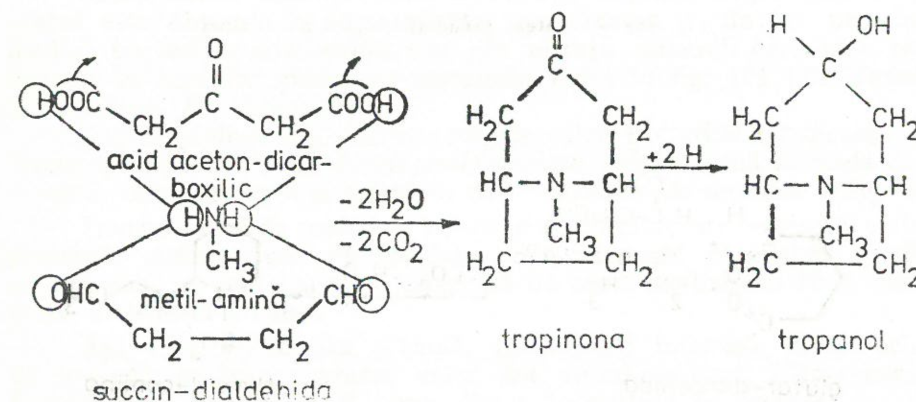


Fig. 166 — Posibilitate de biosinteză a tropanolului

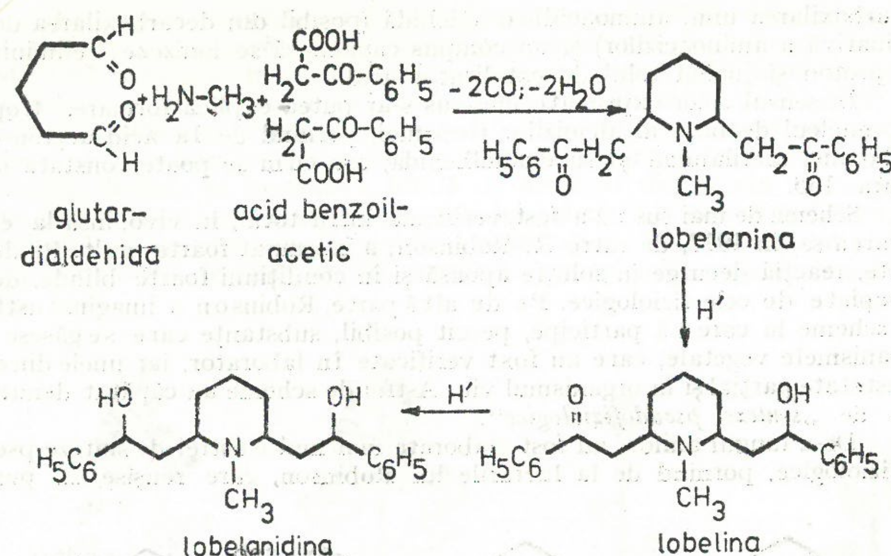


Fig. 167 — Model de sinteză pseudofiziologică pentru lobelină și izomerii săi

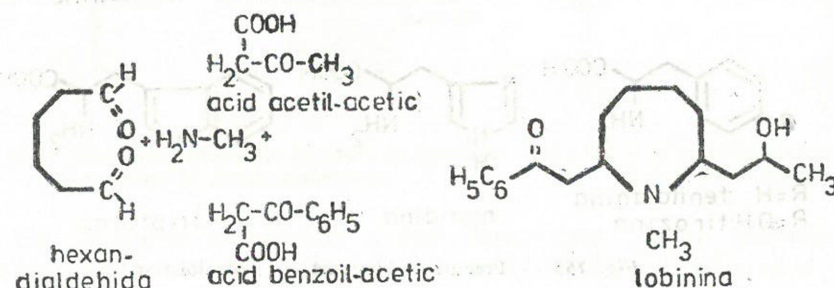


Fig. 168 — Sinteza pseudofiziologică a lobininei

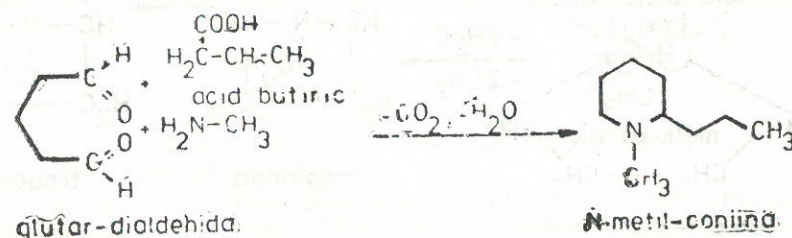


Fig. 169 — Sinteza N-metilconiinei

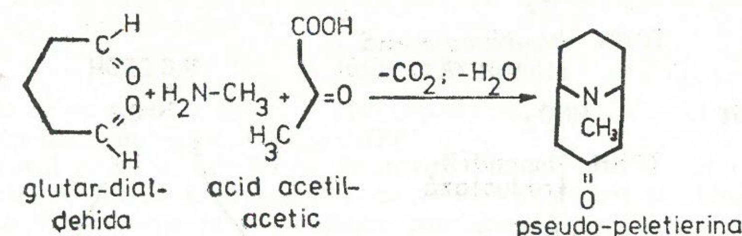


Fig. 170 — Sinteza pseudopeletierinei

în evidență, în țesuturile speciilor *Hyoscyamus muticus* și *H. reticulatus* prezența tetrametilputresceinei ca derivat al ornitinei, alături de tropinonă (R. Robinson, 1924). În perioada respectivă, ce un mare ajutor a fost și lucrarea lui Mannich „*Die Synthese der Alkaloide in und ausserhalb der Pflanze*" (C. Mannich, 1928).

În urma lucrărilor întreprinse s-a reușit sintetizarea pseudofiziologică aproape a tuturor alcaloizilor din *Lobelia*, ca în cazul lobelinei și lobelanidinei.

În ce privește sinteza pseudofiziologică a lobininei, alcaloid cu structură heptaciclică, a fost nevoie de patru compuși diferiți pentru configurarea nucleului (Fig. 168).

În schimb, pentru sinteza N-metil-coniinei, este nevoie numai de o singură moleculă de catalizator acid, sub formă de acid butiric, ca în fig. 169.

Dintre alcaloizii din *Punica granatum* s-a realizat, pe această cale, sinteza pseudo-peletierinei de către C. Schöpf și G. Lehmann (1935) (Fig. 170).

Dacă modalitățile de realizare a sintezelor pseudofiziologice nu se suprapun condițiilor și mecanismelor din celula vie, totuși, acestea au slujit mult cercetărilor de mai tîrziu. Marele lor merit a fost că a atras atenția asupra legăturii dintre alcaloizi și metabolismul azotului și, îndeosebi, că pentru închiderea nucleului heterociclic este nevoie de unul sau mai mulți atomi de azot aminic.

Conversiunea azotului mineral în azot aminic. După cum se știe, azotul este obținut de către plante prin fixarea sa din aer, prin intermediul bacteriilor nitrificante, sau din nitrații minerali care sînt transformați în amoniac, printr-un mecanism redat în fig. 171 (K. Yanafuji, Y. Osajima, H. Omura, 1960).

Azotul preluat din aer sau sol, de către bacteriile nitrificante, este trecut printr-o serie de forme intermediare reduse, pînă la acela de hidrazină, care este apoi scindată în două molecule de amoniac. (Fig. 172).

Pentru lanțul de reacții de reducere a azotului, este necesară o flavoproteină, metalenzimă cu molibden. Se cunoaște că enzima specifică, nitrogenaza, se combină cu o moleculă de azot, molibdenul fiind metalul activ al acestei enzime.

Așa cum reiese din schemă, molibdenul intervine cu un schimb de valență pentru separarea celor doi atomi de azot. Nitrogenaza nu fixează doar azotul, ci îl pune direct în contact cu protoni, dar și cu alte enzime, astfel încît, în cursul unui schimb de valențe a molibdenu-

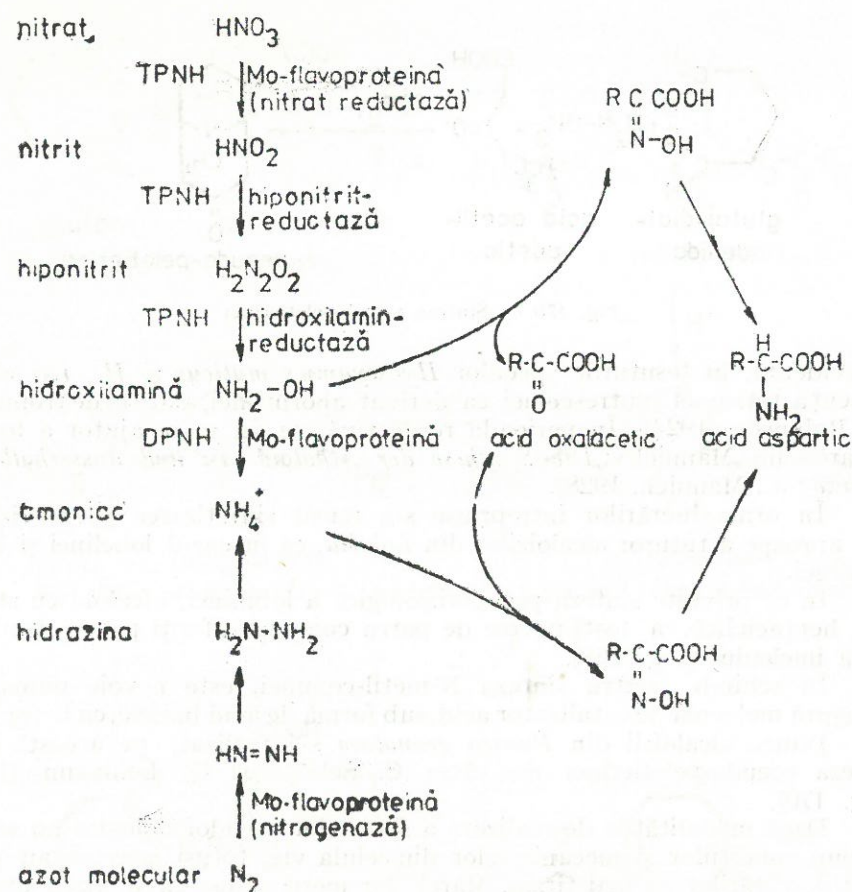


Fig. 171 — **Includerea azotului atmosferic sau mineral în aminoacizi**

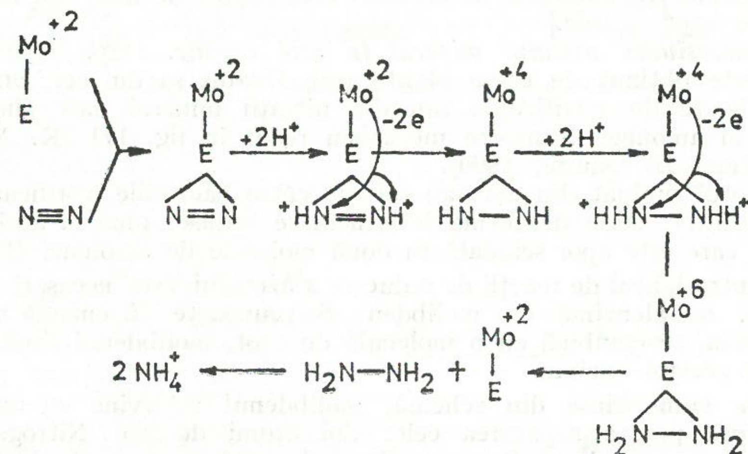


Fig. 172 — **Conversia azotului molecular la amoniac**

lui, se pune la dispoziţia azotului o cantitate de electroni suficientă pentru fixarea hidrogenului la azot.

Pe de altă parte, azotul atmosferic oxidat în timpul descărcărilor electrice la NO (oxid de azot), este oxidat, mai departe, de către metal enzimele cu mangan la nitrit, şi mai departe la nitrat, de către metalenzimele cu mangan (J. M. Olson, 1970).

Azotul mineral, sub formă de nitraţi din sol, este trecut şi el printr-o serie de stadii intermediare, de nitrit, hiponitrit şi hidroxilamină, pentru a fi convertit în ion amoniu (amoniac). Funcţiile aminice, rezultate din hidrazină, sau amoniacul, sînt fixate apoi de un cetoacid care transformat, prin această reacţie, într-un aminoacid specific va constitui furnizorul de grupări aminice pentru tot restul de aminoacizi, sintetizaţi de celula vegetală sau animală.

Cercetări întreprinse cu ajutorul culturilor de celule de tutun, au demonstrat, odată mai mult, modul de reducere al nitratului la amoniac. (Fig. 173)

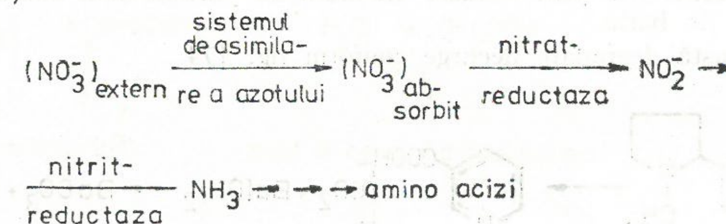


Fig. 173 — **Conversia nitratului în celulele plantelor superioare**

În general, pentru organismul animal, amoniacul este fixat de acidul α-cetoglutaric care, trecînd în acid glutamic, devine rezervorul de azot al organismului, în vederea sintezei materiei proteice.

Pentru vegetale, în schimb, amoniacul este fixat de acidul oxalacetic care, prin aminare directă sau transaminare, trece în acidul asparagic sau asparagină, adevăraţi acumulatori de azot ai plantelor.

În orice caz, aşa cum s-a mai menţionat, nu toţi aminoacizii cunoscuţi intervin în biosinteza alcaloizilor, ci numai cîţiva, cei exemplificaţi în figura 165.

2.15.1. Concepţia nouă privind biosinteza alcaloizilor

Dacă în trecut au fost elaborate o serie de teorii în legătură cu biosinteza alcaloizilor, dar care nu au putut fi corect şi precis fundamentate, numai sintezele pseudofiziologice au îndreptat privirile către metabolismul azotului şi grupările aminice. Cum, între timp, biochimia aminoacizilor fusese bine pusă la punct, se consolida tot mai bine concepţia conform căreia precursorii direcţi ai alcaloizilor sînt unii aminoacizi.

Cuvîntul hotărîtor l-au spus substanţele marcate cu izotopi radioactivi (^{14}C, ^{14}N, ^{3}H), care, folosite în cercetări sistematice, au arătat că într-adevăr aminoacizii iau parte la formarea alcaloizilor.

Folosind substanţe marcate, s-a stabilit că precursorul care ia parte la formarea nucleului pirolidinic, din molecula nicotinei spre exemplu, este aminoacidul alifatic ornitina. E. Leete a demonstrat acest lucru,

pentru prima dată în anul 1956, în cadrul unui experiment rămas de referință, prin menținerea timp de 14 zile a unor exemplare tinere de *Nicotina rustica*, într-o soluție hidroponică de clorhidrat de ornitină-2-^{14}C. După trecerea timpului prescris, a fost izolată nicotina din plantulele care au absorbit substanța radioactivă, și s-a constatat că alcaloidul prezintă întreaga radioactivitate corespunzătoare ornitinei din soluția hidroponică.

În continuare, nicotina a fost degradată prin oxidare, pînă la acid nicotinic și dioxid de carbon, fixat sub formă de carbonat de bariu. Determinîndu-se radioactivitatea, și a produșilor de degradare, s-a constatat că 50% din aceasta s-a repartizat în acidul nicotinic, iar cealaltă jumătate în carbonatul de bariu. Aceasta înseamnă că radioactivitatea ornitinei marcate s-a repartizat deopotrivă la carbonul 2 din nucleul pirolidinic, care a condus prin degradarea oxidativă, la formarea funcției carboxil a acidului nicotinic, și la carbonul 5 care, alături de cei din 3 și 4, formează prin oxidare dioxidul de carbon fixat sub formă de carbonat de bariu.

Această degradare decurge conform fig. 174.

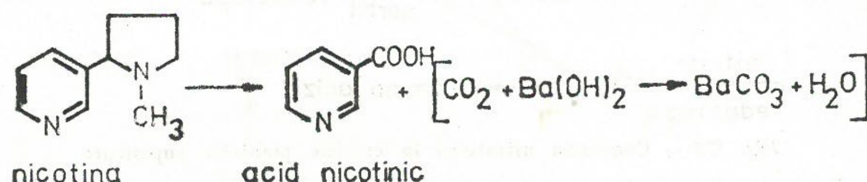


Fig. 174 — Degradarea oxidativă a nicotinei

După ce au fost identificate, cu ajutorul metodelor cromatografice, unele substanțe intermediare, Leete a stabilit calea completă de biosinteză a nicotinei, pornind de la ornitina radioactivă.

Conform celor indicate în figura 174, nucleul pirolidinic al nicotinei ia naștere din ornitină care, într-o primă fază, suferă o oxidare dezaminativă trecînd într-un ceto-aminoacid. Printr-o reacție de deshidratare, acidul α-ceto-δ-aminolevulinic suferă o ciclizare, conducînd la formarea acidului pirolidein-carboxilic. Cum carbonul 2 al moleculei ornitinei era constituit din izotopul radioactiv ^{14}C, în acest caz, după modul de închidere al ciclului pirolideinic, iau naștere două structuri posibile și anume: acidul α-pirolideincarboxilic și acidul α'-pirolideincarboxilic, după locul de plasare al dublei legături față de carbonul radioactiv. Cele două structuri păstrează, fiecare, cîte 50% din radioactivitatea ornitinei marcate.

Prin decarboxilare, acidul pirolideincarboxilic trece în pirolideină, de asemenea în două structuri identice dar deosebindu-se prin poziția carbonului radioactiv față de dubla legătură. Conform regulei carbonului cel mai nesaturat, pirolideina se condensează cu acid nicotinic rezultînd, și de această dată, două structuri ale nicotinei ce diferă numai prin modul de plasare al nucleului piridinic față de atomul de carbon radioactiv, conform schemei. Și aceste două structuri ale nicotinei vor conține cîte 50% din radioactivitatea inițială.

Așa se explică de ce, la degradarea oxidativă, jumătate din radioactivitate se va găsi în acidul nicotinic, pe scînd cealaltă jumătate în carbonatul de bariu.

Toate reacțiile prezentate în fig. 175 demonstrează că ornitina ia parte integral la biosinteza nicotinei, prin oricare din cele două căi menționate (T. Griffith, G.D. Griffith, 1966; E. Leete, 1965; E. Leete, E. G. Gros, T.J. Gilbertson, 1964; B.L. Lamberts, L.J. Dewey, R.U. Beyerrum 1959; E. Leete, 1957; E. Leete, S. Ueda, 1966; P.L. Wu, R.U. Byerrum, 1965).

În mod analog, exemplare de *Nicotiana glauca*, cultivate în soluție hidroponică de lizină-2^{14}C, produc anabazina radioactivă, iar orzul ger-

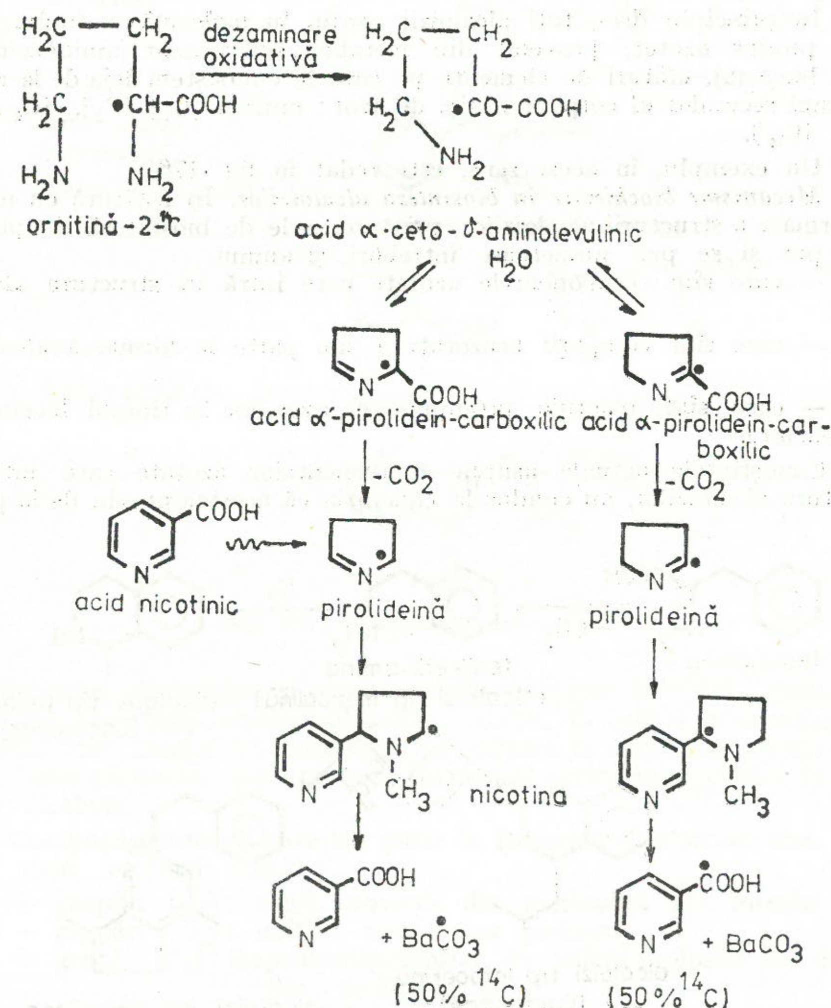


Fig. 175 — Schema preconizată de Leete pentru biosinteza nicotinei

minat în prezența triptofanului marcat, produce gramină radioactivă (E. Leete, 1956; E. Leete, E. G. Gres, T. J. Gilbertson, 1964).

În orice caz, s-a demonstrat în numeroase ocazii, rolul de precursori ai aminoacizilor în biosinteza aminoacizilor. Totuși, drumul urmat nu este identic cu cel al trecerii aminoacizilor dintr-unul în altul, ci este și în acest caz nevoie de prezența unor enzime specifice care să catalizeze diferitele reacții. Bine înțeles, căile de biosinteză ale unor alcaloizi cu structură complicată sînt și mai obscure. Totuși, dacă nu se cunosc toate etapele intermediare ale unor alcaloizi cu structură complicată, cum sînt stricnina, rezerpina, tubocurarina etc., se cunosc însă modalitățile cum celula vegetală parvine să sintetizeze nuclee de bază ca pirolul, piridina, izochinoleina și altele, care intră în constituția atîtor alcaloizi.

În principiu deci, toți alcaloizii conțin în moleculă un fragment al unui produs azotat, provenit din metabolismul primar (aminoacid, amină biogenă), alături de elemente pe care le cunoaștem deja de la metabolismul secundar al corpilor lipsiți de azot: unități $[C_1]$, $[C_2]$, $[C_3-C_6]$, $[C_5]$, $[C_{10}]$.

Un exemplu, în acest sens, este redat în fig. 176.

Mecanisme biochimice în biosinteza alcaloizilor. În legătură cu modul de formare a structurii alcaloizilor, prin procesele de biosinteză din plante, s-au pus și se pun numeroase întrebări, și anume:

— care sînt componentele azotate care intră în structura alcaloizilor;

— care sînt compușii neazotați ce iau parte la formarea alcaloizilor;

— care sînt reacțiile presupuse a avea loc în timpul biosintezei alcaloizilor?

Cunoștințele actuale asupra componentelor azotate care intră în structura alcaloizilor, au condus la concluzia că acestea provin de la patru

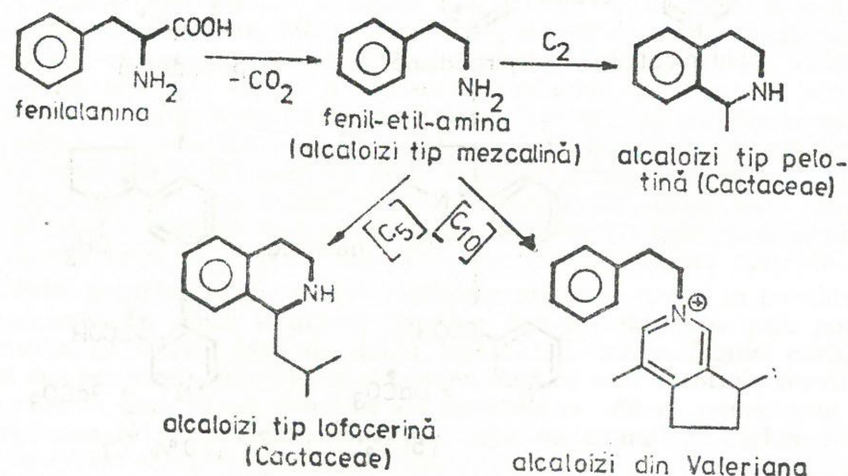


Fig. 176 — Posibilități de biosinteză mixtă a alcaloizilor

aminoacizi ciclici, prolina, histidina, fenilalanina și triptofanul, sau de la unul din aminoacizii alifatici, glicocolul, ornitina sau lizina.

Cercetări recente au demonstrat că lizina suferă, în multe cazuri, în plantă, mai întîi un proces de degradare la acetat care, abia apoi, este metabolizat și transformat în alcaloid dar, pentru ușurința sistematizării, autorii tratatelor de farmacognozie consideră lizina ca precursorul unei întregi serii de alcaloizi (E. Leete, 1967). De asemenea, în cazul alcaloizilor cu nucleu purinic și piridinic, se constată asemănări și relații evidente cu compușii azotați ai metabolismului primar, ce nu

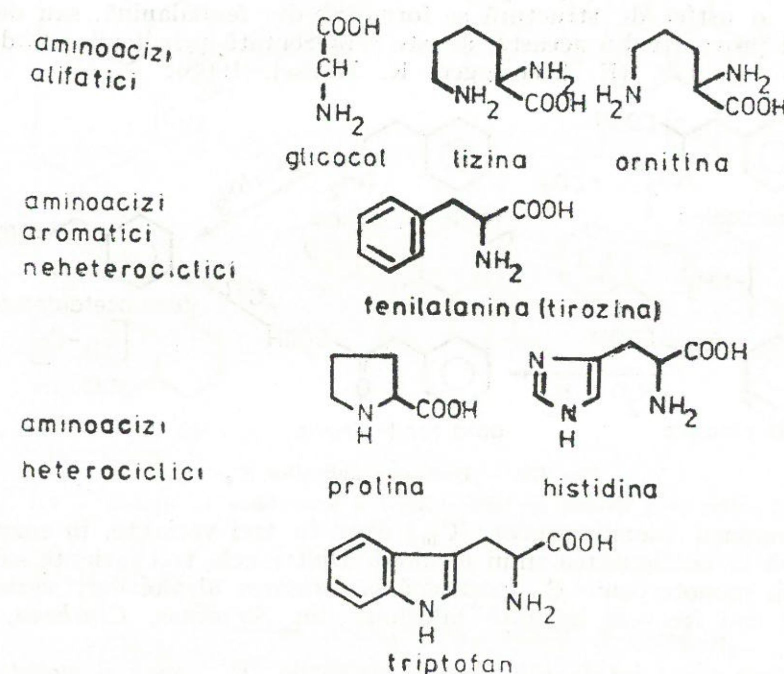


Fig. 177 — Clasificarea aminoacizilor

aparțin clasei alcaloizilor, și anume oipurin- și, respectiv, piridin-nucleotidelor. Deoarece, însă, aceste substanțe rezultă, în cadrul metabolismului, în urma unor reacții de condensare și ciclizare în care componenta principală este glicocolul, vom proceda la studiul derivaților purinici la capitolul alcaloizi.

Compușii neazotați care iau parte la formarea alcaloizilor sînt, după cum deja s-a mai arătat:

— grupări $[C_1]$: metil provenit din metionină sau formiat
— grupări $[C_2]$: unități acetat sau malonat
— grupări $[C_5]$: izopentenilpirofosfat, dimetilalilpirofosfat sau dimerii lor: unități $[C_{10}]$
— grupări $[C_6-C_1]$: acid benzoic sau derivați
— grupări $[C_6-C_3]$: unități fenilpropan (acid cinamic și derivați)

Există, se pare, o corelație (cel puțin aparentă și nu în totalitate) între fragmentele azotate și cele neazotate, care se condensează între ele, o predilecție a unui aminoacid față de un anumit gen de componentă neazotată. Astfel, lizina și ornitina par a avea o predilecție pentru acetați, în timp ce fenilalanina se condensează, de preferință, cu resturi fenilpropanice, iar triptofanul cu monoterpene.

După cum s-a putut vedea în capitolele precedente, sînt destul de rare cazurile, în cursul metabolismului secundar cînd apar corpi [C_6—C_2], proveniți din scurtarea catenei fenilpropanului. La alcalcizi însă, prezența unei structuri [C_6—C_2] este destul de frecventă. În acest caz se pare că o astfel de structură se formează din fenilalanină, sau derivați cinamici proveniți din aceasta, și este reprezentată prin fenilacetaldehidă, conform fig. 178. (E. Steinegger, R. Hänsel, 1968).

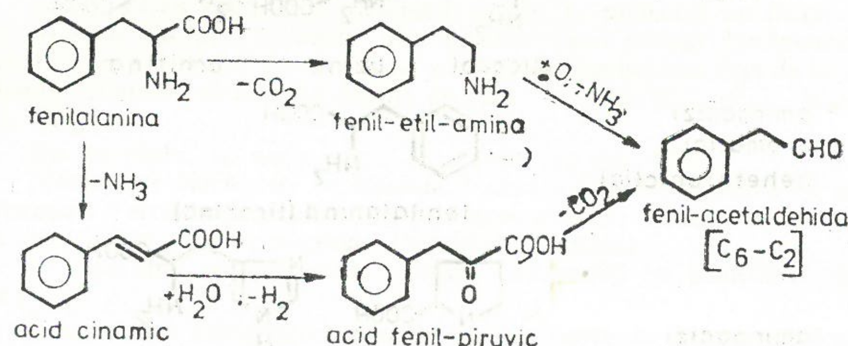


Fig. 178 — Formarea unităților (C_6—C_2)

Compușii monoterpenici [C_{10}] apar în trei variante, în cazul cînd participă la configurarea unui alcaloid. Dintre cele trei variante sub care compușii monoterpenici C_{10} participă la formarea alcaloizilor, varianta C este cel mai frecvent întîlnită (alcaloizi din *Strychnos, Cinchona, Corynanthe*).

Afinitatea triptofanului pentru unitățile [C_{10}] este demonstrată în fig. 179. Așa cum se va vedea mai departe, fragmentul biogenetic neazotat, monoterpenic, poate avea structuri diferite după gradul de metabolizare în momentul condensării cu precursorul azotat.

În privința reacțiilor presupuse a avea loc în cursul biosintezei alcaloizilor, încă din 1966 K. Mothes a recunoscut, ca cele mai importante, următoarele:

1. Formarea unei baze Schiff,
2. Condensare de tip Mannich,
3. Formarea unei ciclopeptide,
4. Formarea unor amide,
5. Reacțiile de transaminare.

Schematic, aceste reacții pot fi redate astfel:

1. După cum se știe, pentru formarea bazelor Schiff, este nevoie de funcția carbonilică (aldehidă) și o amină primară (Fig. 180).

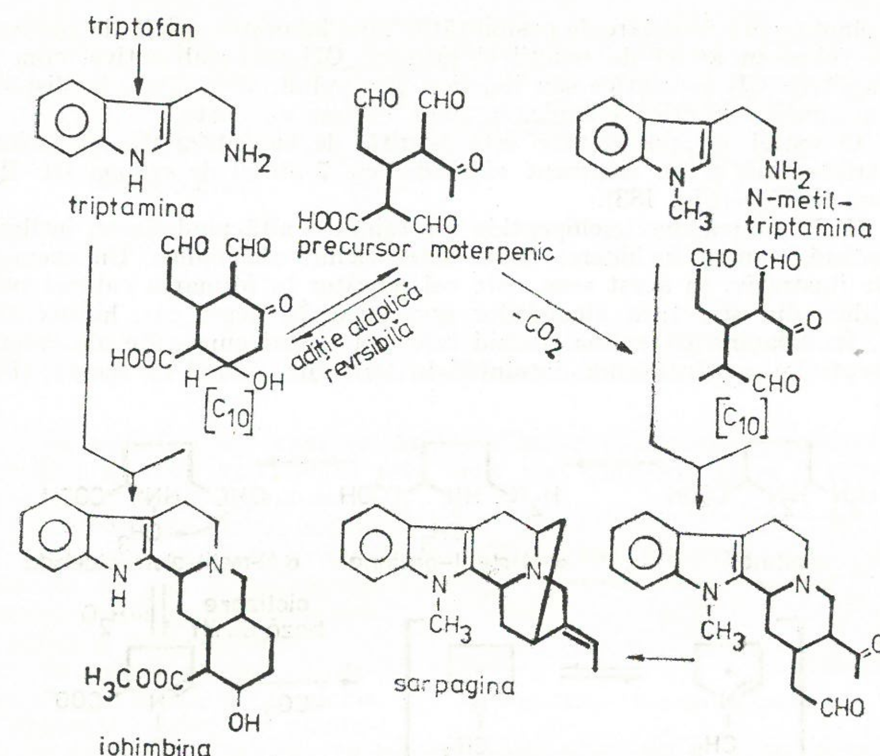


Fig. 179 — Reacții de condensare a triptofanului cu unități biogenetice (C_{10})

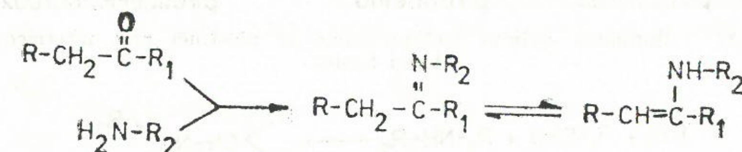


Fig. 180 — Formarea bazei Schiff

În acest fel iau naștere intermediarii pirolideincarboxilici, în biosinteza nicotinei, pentru formarea ciclului N-metilpirolidinic (E. Leete, E. Gros, T.J. Gilbertson, 1964) (Fig. 181):

În acest caz baza Schiff se formează printr-o reacție internă între gruparea aldehidică și cea aminică a N-metilglutaraldehidei, cu eliminarea unei molecule de apă și închiderea ciclului pirolidinic (alcaloid heterociclic).

2. Condensarea de tip Mannich are loc, așa cum s-a arătat pentru sinteza tropinonei. Schematic, o astfel de reacție, care creează fragmente condensabile, în continuare, pentru mulți alcaloizi, este redată în fig. 182, în care sînt necesare prezența aldehidei, a aminei corespunzătoare și a unui donor de protoni (Fig. 182).

De bună seamă că reacția Mannich poate constitui una din modalitățile cele mai importante de condensare pentru biosinteza alcaloizilor

dar, planta, spre deosebire de posibilitățile unui laborator oricît de modern, poate folosi în astfel de reacții și grupări CH mai slab active, cum ar fi grupătrile CH aromatice sau indolice, dar avînd, în schimb, la dispoziție, acțiunea catalitică energică a unor enzime adecvate.

O astfel de posibilitate este oferită de biosinteza flavopereirinei, din triptamină și un fragment aldehidic cu 7 atomi de carbon (R. Robinson, 1955). (Fig. 183).

3. Formarea unei ciclopeptide reprezintă o altă modalitate, întîlnită în natură, pentru închiderea unor heterocicluri alcaloidice. Un exemplu foarte ilustrativ, în acest sens, este cel referitor la formarea catenei polipeptidice din structura alcaloizilor ergotinici. În acest caz, hidroxi-alanina, fenilalanina și prolina, închid cele trei cicluri cunoscute ale catenei polipeptidice a alcaloizilor insolubili în apă, din cornul de secară. (Fig. 184).

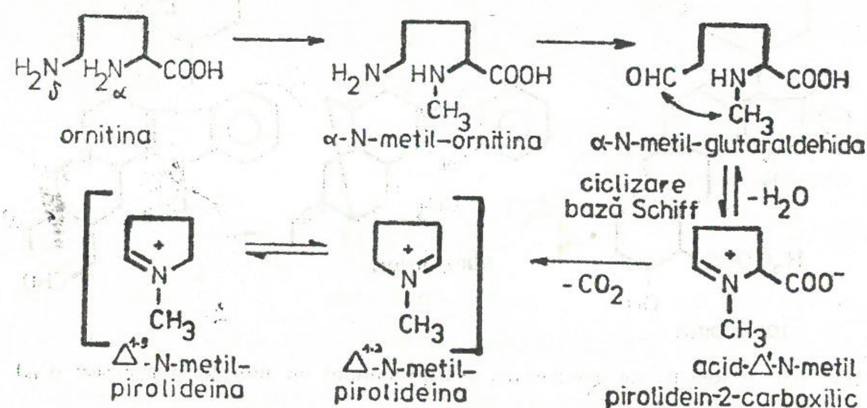


Fig. 181 — Formarea ciclului metilpirolidnic al nicotinei prin intermediul bazei Schiff

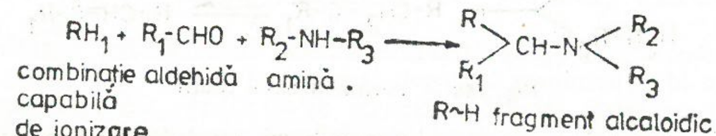


Fig. 182 — Schematizarea reacției Mannich pentru biosinteza alcaloizilor

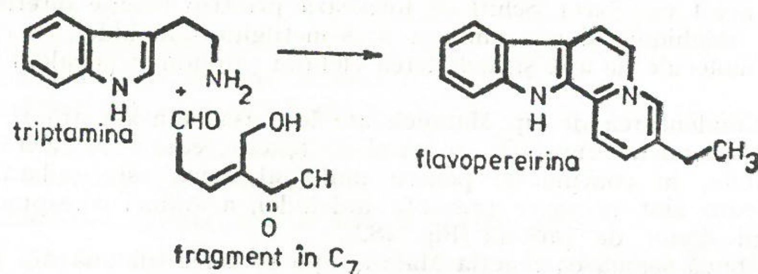


Fig. 183 — Formarea flavopereirinei

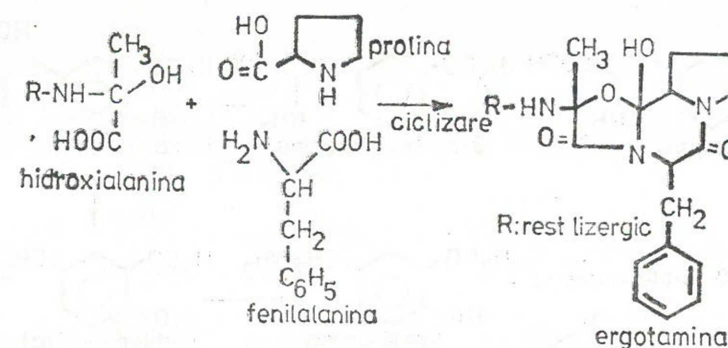


Fig. 184 — Formarea restului ciclopeptidic din structura ergotaminei

În realitate, așa cum au arătat Floss și colaboratorii, procesul de închidere al celor trei cicluri este mult mai complicat și va fi redat la monografia *Secale cornutum*.

4. Formarea unor amide are loc prin eliminarea unei molecule de apă și includerea azotului amidic, sub acțiunea catalitică a unei amidaze.

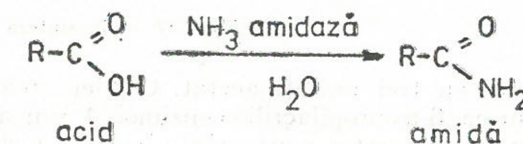


Fig. 185 — Reacția de amidare

În aceiași manieră se presupune a se forma și capsaicina și dihidrocapsaicina, în plantule de *Capsicum frutescens*, în urma experiențelor lui E. Leete și M.C.I. Louden (1968). În acest caz, fracțiunea acidă provine din leucină, prin dezaminare la acid 3-izopropil-acrilic, și condensare cu două unități acetat, sau de la valină, dezaminare la acid izobutiric și apoi conden-

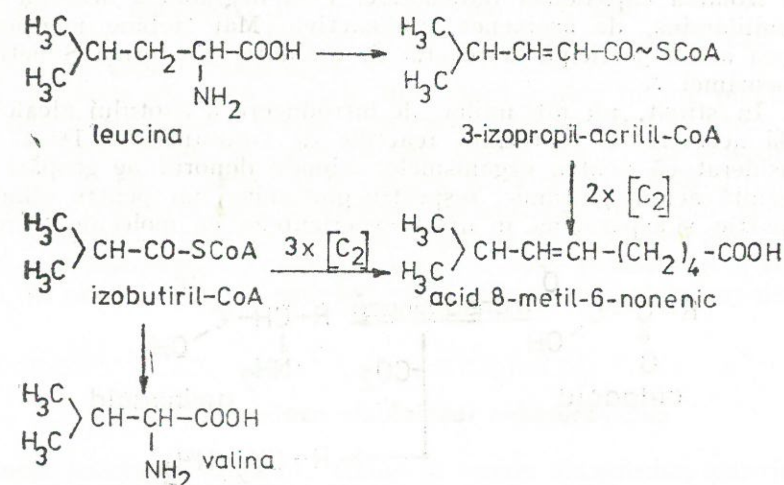


Fig. 186 — Biosinteza acidului 8-metil-6-nonencarboxilic din leucină sau valină

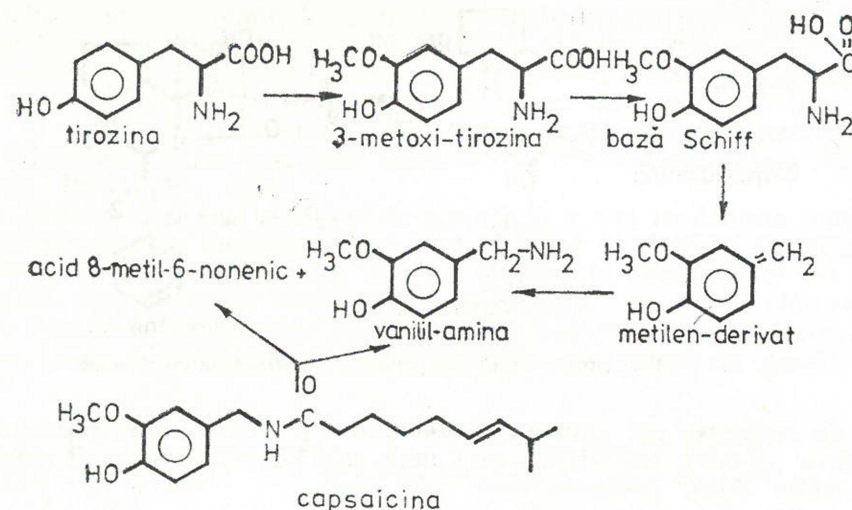


Fig. 187 — Biosinteza capsaicinei

sare cu trei unități acetat. Condensarea cu unitățile acetat are loc sub forma 3-izopropilacrililcoenzimei A sau a izobutiril-coenzimei A. Rezultă în urma acestor condensări, acidul 8-metil 6-nonenic (Fig. 186).

În ce privește restul aminic, sub forma vanilil-aminei, acesta are drept precursor tirozina și, după concepția lui E. Wenkert (1962) se formează după un mecanism asemănător celui pentru biosinteza graminei. Mecanismul posibil al acestei reacții este redat în fig. 187.

Modul de formare al vanililaminei a fost preconizat de Wenkert ca urmare a administrării de DL-tirozin-3-^{14}C plantulelor de *C. frutescens*, și izolarea capsaicinei radioactive. Prin degradarea acesteia se obține vanililamină, de asemenea, radioactivă. Mai trebuie menționat că fracțiunea acidă participă la reacția de amidare sub forma 8-metil-6-nonenil-coenzimei A.

5. În sfîrșit, un alt mijloc de introducere a azotului alcaloidic în molecula acestora, îl reprezintă reacțiile de transaminare. Dacă, inițial, s-a considerat că pentru organismele animale donorul de grupări amino îl reprezintă acidul glutamic, respectiv glutamina, iar pentru plante acidul aspartic și asparagina, în urma experiențelor cu molecule marcate, a

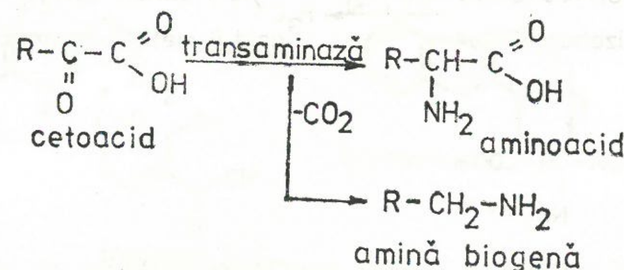


Fig. 188 — Schema generală a reacției de transaminare

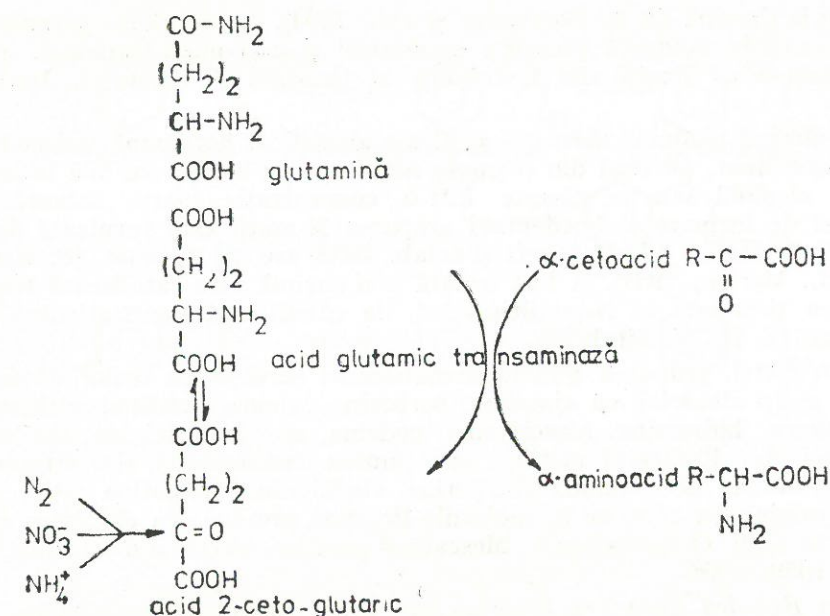


Fig. 189 — Transmiterea grupării amino de către acidul glutamic

rezultat că și în plantele verzi și cele mai multe microorganisme, glutamina reprezintă primul produs organic al asimilării azotului. Reacția decurge în sensul schimbului de grupări aminice între glutamină sau glutamat și un cetoacid propriu plantei considerate conform unei scheme generale, în urma reacției de transaminare, însoțită sau nu de decarboxilare, rezultă fie aminoacizi, fie amine biogene (Fig. 189).

De aceiași manieră decurge reacția pentru glutamină sau pentru perechea acid aspartic-asparagină.

Nu se poate spune cu precizie, încă, dacă pentru fiecare plantă există enzimele transaminaze specifice și care ar fi numărul acestora. În ce privește localizarea lor, se pare că sînt depozitate în mitocondrii (D.G. Wilson, K.W. King, 1954; D.H. Bone, L. Fowden, 1960).

Reacția care reglează biosinteza aminoacizilor la nivel molecular, are loc printr-un proces de feedback negativ sau pozitiv. Sediul metabolizării aminoacizilor, la plantele verzi, a fost demonstrat a fi cloroplastele, în aceste organite activînd nitrit-reductaza și glutamat-sintetaza (27).

2.15.2. Biosinteza alcaloizilor neheterociclici

Unele substanțe cu azot, amine și amide substituite, sînt incluse, prin proprietățile lor, în clasa alcaloizilor. De cele mai multe ori, acestea se formează din fenilalanină sau produșii săi de hidroxilare, deși nu în toate plantele a fost posibil să se pună în evidență conversia fenil-

alaninei la tirozină (A.R. Battersby şi col., 1964). La orzul în germinaţie a fost pusă în evidenţă prezenţa hordeninei şi a N-metil-tiraminei, presupunîndu-se că aceştia sînt metaboliţi ai tirozinei (E. Leete, L. Marion, 1953).

Folosind tiramină marcată α-^{14}C s-a identificat hordenină radioactivă în orz germinat, pe cînd din plantele netratate nu a fost posibilă izolarea acestui alcaloid sau se găseşte într-o concentraţie foarte scăzută. În procesul de formare al hordeninei gruparea N-metil este furnizată de S-metilul metioninei (J. Matchett şi colab., 1953) sau de formiat (S. Korkwood, L. Marion, 1951). A fost izolată şi o enzimă care catalizează transformarea tiraminei în N-metiltiramină, de către S-adenozilmetionină (J. D. Mann, S. H. Mudd, 1963).

De altfel, gruparea S-metil a metioninei serveşte ca donor de metil pentru mulţi alcaloizi, ca ajmalina, berberina, cafeina, cefelina, colchicina, demecolcina, hidrastina, hiosciamina, codeina, morfina, ricinina, alcaloizii ergotinici etc. Radicalul metilen, din puntea metilendioxi, din structura unui al număr de alcaloizi (berberina, chelidonina, narcotina etc.) are aceiaşi origine, în timp ce în molecula licorinei provine din ciclizarea oxidativă a unui O-metoxifenol. Mescalina provine direct din tirozină (E. Leete, 1959, 1966).

În *Ephedra distachya*, efedrina are drept precursor fenilalanina, pe cînd în *Catha edulis* ea contribuie la sinteza d-nor-ψ-efedrinei. ω-Amino-acetofenona radioactivă este convertită în efedrină dacă se hrănesc plantule de *Ephedra* cu această substanţă şi, în felul acesta, devine un metabolit intermediar între fenilalanină şi efedrină, aşa cum este demonstrat în fig. 190.

În mod asemănător, se pot forma alcaloizi derivaţi de substituţie la grupa aminică a tiraminei, aşa cum au fost izolaţi din diverse plante. Astfel de alcaloizi, neheterociclici, provin, după toate cele constatate în urma experimentărilor întreprinse, şi din produşii de decarboxilare ai triptofanului. Unii din derivaţii triptaminei pot fi hidroxilaţi în poziţia 5, ca în serotonină de exemplu, dar astfel de derivaţi pot proveni direct şi din 5-hidroxi-triptofan.

Psilocibina, care este un derivat de 4-hidroxi-triptamină, a fost demonstrat că provine din triptofan, în metabolismul ciupercii *Psilocibe semperviva* (Brack A., A. Hofmann, F. Kalberer, H. Kobel, J. Ruschmann, 1961). Triptofanul este şi precursorul graminei, un alt alcaloid neheterociclic din frunzele orzului încolţit. Gruparea metilen din catena laterală a triptofanului face parte integrantă din mecanismul de biosinteză al graminei şi se formează conform ipotezei lui Wenkert.

În acest mecanism, aşa cum se poate constata din figura 191 triptofanul formează o bază Schiff cu fosfatul de piridoxal, care suferă o reacţie Michael inversă şi conduce la 3-metilenindolenină. Aminarea acestui ultim compus dă 3-aminometilindol care, prin metilare, produce, în sfîrşit, gramina.

Mudd (1961) a identificat 3-amino-metil-indolul şi 3-metil-amino-metil-indolul în lăstarii tineri de orz. Metilarea acestor compuşi la gramină, este catalizată de o enzimă care face să treacă gruparea metil, de

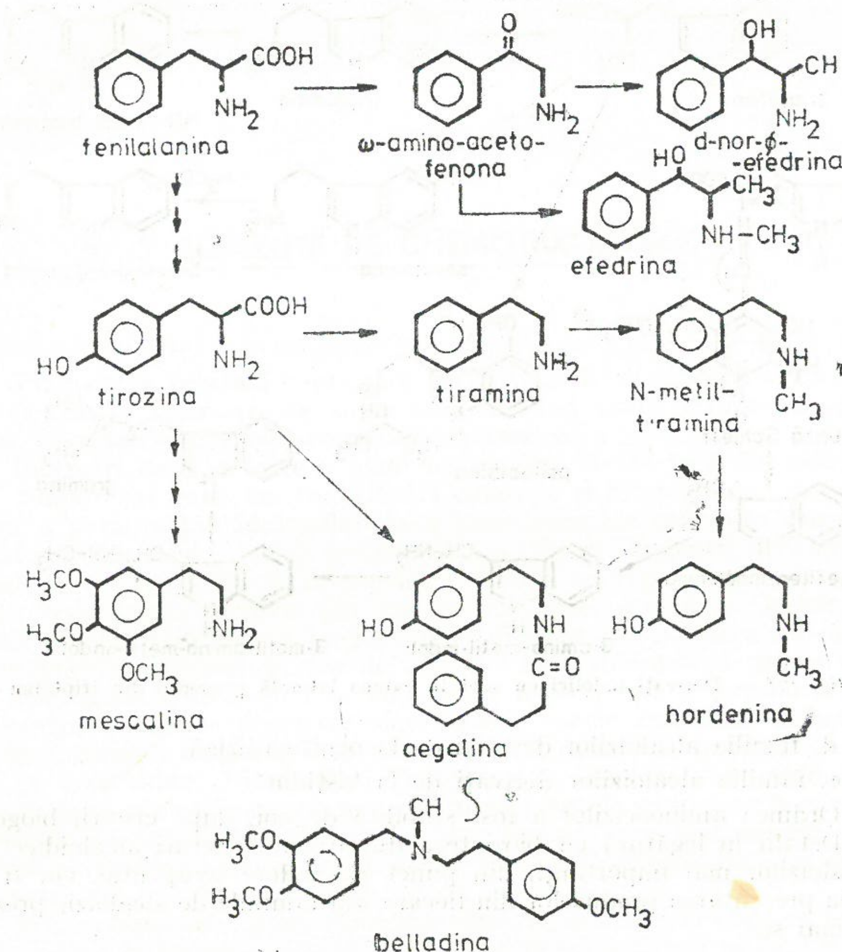


Fig. 190 — Derivaţi aminici proveniţi din fenilalanină (după Leete)

la S-adenozil-metionină, pe substrat. Cei doi compuşi metilaţi sînt precursorii imediaţi ai graminei, şi acest lucru a fost dovedit cu ajutorul substanţelor marcate (B. G. Grower, E. Leete, 1963).

2.15.3. Clasificarea alcaloizilor după poziţia lor biogenetică

Ca urmare a prospectării lucrărilor de biosinteză apărute după război şi, îndeosebi, în urma publicării cercetărilor lui Leete, R. Robinson a împărţit alcaloizii după aminoacidul precursor biogenetic. Din acest punct de vedere, el a constituit cinci familii de alcaloizi după cum urmează:

a. familia alcaloizilor derivaţi de la glicocol (serină),
b. familia alcaloizilor derivaţi de la fenilalanină,
c. familia alcaloizilor derivaţi de la triptofan,

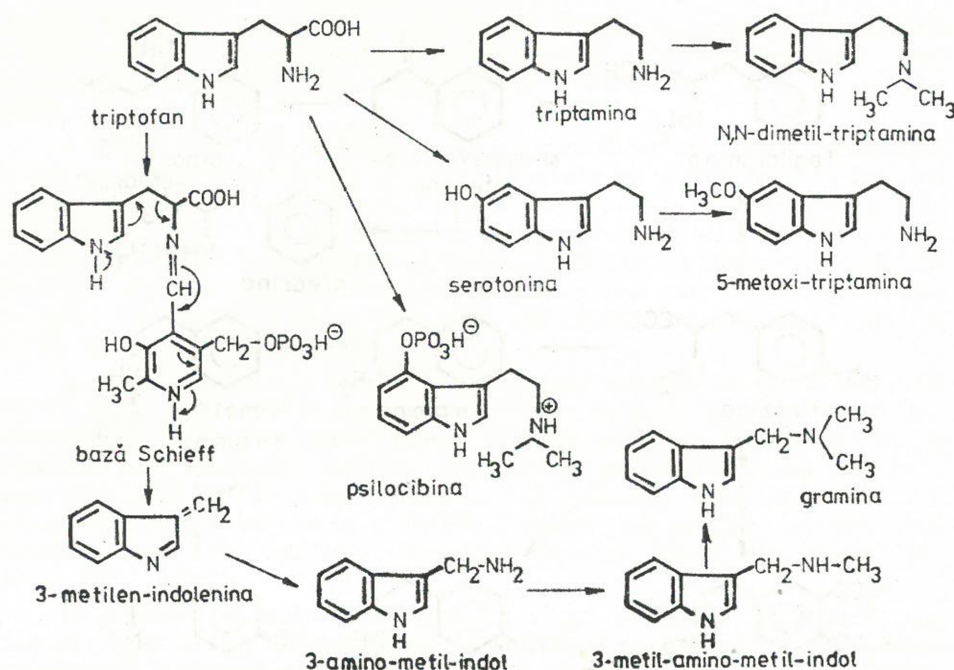


Fig. 191 — **Derivați indolici cu azot în catena laterală proveniți din triptofan**

d. familia alcaloizilor derivați de la ornitină-lizină,

e. familia alcaloizilor derivați de la histidină.

Ordinea aminoacizilor a fost stabilită de noi, după criterii biogenetice. Detalii în legătură cu biosinteza diferitelor structuri alcaloidice sau a alcaloizilor mai importanți, din punct de vedere terapeutic, vor fi redate la prezentarea produselor din fiecare din familiile de alcaloizi, prezentate mai sus.

3. ELEMENTE DE CHEMOTAXONOMIE

Taxonomia vegetală reprezintă un sistem de clasificare a speciilor vegetale, de la inferioare la superioare, folosind drept criteriu aspectul vizibil, caracterele morfologice și cele anatomice.

Încercări de clasificare a plantelor au fost făcute încă din cele mai vechi timpuri iar medicina tradițională cunoaște și încercări de acest gen, pentru a permite tămăduitorilor de a pune oarecare ordine în drogurile pe care le mînuiesc. Astfel, profesorul Conklin și studenții săi, care se specializau în ligvistică și antropologie (1962), s-au preocupat de acest aspect la un trib primitiv din insulele Filipine. În limba „hanunóo", proprie acestui trib, există cuvinte care diferențiază noțiunea generală de „plantă", ca specie, de cea de „iarbă", care subînțelege partea aeriană, medicinală, a unei plante. Sub acest aspect, există denumiri diferite pentru *Capsicum frutescens*, care este o specie endemică, sălbatecă, față de *Capsicum annuum*, care este o plantă cultivată, importată.

În antichitate, Dioscorides, Theophrastus, Plinius, s-au străduit să prezinte după o clasificare cît mai riguroasă plantele cunoscute la vremea respectivă și, îndeosebi, cele medicinale. Aceștia erau însă erudiți, care au abordat problema de pe poziții docte, la nivelul de cunoștințe al epocii în care au trăit.

Prima clasificare, cu adevărat științifică, îi aparține lui Charles Linné, care a aplicat în elaborarea acestui sistem toate cunoștințele pe care știința botanicei le acumulase pînă în secolul XVIII.

Înaintea sa o serie de pionieri strînseseră numeroase date dar pe care numai geniul lui Linné a știut să le valorifice. După el, numeroși alți botaniști au perfecționat continuu clasificarea sa, care a continuat să rămînă totuși baza sistematicei vegetale.

Din punctul nostru de vedere, sînt revelatoare cuvintele unuia din urmașii lui Linné, A. P. De Candolle. Referindu-se la legătura dintre forma și proprietățile plantelor el scria: „... în dizertația sa asupra proprietăților plantelor, unde el (Linné) a stabilit că plantele din același gen au aceeași proprietăți, că cele din același ordin natural posedă proprietăți vecine și că cele din aceeași clasă au unele apropieri în ceea ce privește *virtuțile* lor ...", iar referindu-se, în speță, la familia *Gentianaceae*: „Sînt puține familii unde formele și proprietățile se evidențiază mai pregnant ca la *Gentianaceae*; toate aceste plante au *gust amar*, care se simte atît în partea aeriană dar mai ales în rădăcină; drept consecință ele sînt utilizate ca tonice, stomahice și febrifuge".

Inițial, în clasificarea speciilor vegetale s-a ținut seama, după caracterele morfologice și anatomice, și de alte caractere ca colorația florilor, prezența sau absența clorofilei, prezența în secțiune a diferite cristale sau alte incluziuni celulare.

Cu timpul, pe măsură ce începe să fie tot mai bine cunoscută compoziția chimică a plantelor, apar date noi. La început, astfel de date apăreau haotic, funcție de inspirația analistului, de modul cum alegea o anumită specie de plantă pentru cercetările sale, ca și de rezultatele analizei, ele însele dependente de posibilitățile materiale ale cercetătorului. Pe măsură, însă, ce datele se acumulau au fost cuprinse tot mai multe specii în grupe ce conțineau uleiuri volatile, taninuri, alcaloizi, esențe de muștar, saponine, flavone, glicozide cianogenetice, antrachinone, mucilagii sau grăsimi. Astfel, s-a constatat că în scoarța multor conifere abundă taninurile și rășinile, că în sîmburii genului *Prunus* se găsesc, de regulă, glicozide care eliberează acid cianhidric, de unde gustul tipic de migdale amare; speciile familiei *Labiatae* conțin uleiuri volatile, iar în familia *Sapotaceae* există numeroase specii cu saponine.

Deoarece în taxonomia clasică rămîneau, totuși, un număr destul de mare de specii care nu puteau fi încă clasificate, sau care nu se încadrau perfect, din punct de vedere morfologic, în despărțămîntul în care fuseseră afectate, a început să se apeleze, din ce în ce mai mult, la proprietăți sau „caractere" chimice. S-a ajuns, cu timpul, la conceptul de *„taxonomie chimică"*, mai tîrziu încetățenindu-se termenul, azi general utilizat, de *„chemotaxonomie"*. Într-o astfel de problemă P. Tétényi (1975) a atras atenția asupra necesității de a privi în mod „istoric" dezvoltarea filogenetică a unei specii, în legătură cu chimismul său și nevoia tot mai stringentă a unor lucrări de fitochimie comparată.

Metodologia și aplicațiile chemotaxonomiei. La început erau preocupați de caracterele chimice ale plantelor numai farmaciștii și chimiștii care aveau preocupări în domeniul medicamentelor extrase din plante. Cînd astfel de caractere chimice ale speciilor vegetale au început să devină interesante, prin acumularea și dirijarea lor către anumite secțiuni ale sistemei vegetale, au devenit interesați și botaniștii. A luat ființă o adevărată *biochimie vegetală.*

În scopul descoperirii a cît mai multe caractere chimice (biochimice) reprezentative, au fost elaborate metodologii de lucru adecvate. Din acest punct de vedere, de un neprețuit ajutor s-a dovedit a fi cromatografia. La început a fost utilizată cromatografia pe hîrtie, imaginată de doi biochimiști, Martin și Synge. Cromatografia pe hîrtie a adus servicii neprețuite chemotaxonomiei, deoarece permitea analiza relativ rapidă, dar cu mare putere de rezoluție, înlocuind analizele foarte laborioase și mai puțin precise ale chimiei clasice.

Mai tîrziu, farmaciștii au pus bazele cromatografiei pe strat subțire de gel de siliciu, profesorul Stahl de la universitatea din Saarbrücken fiind cel ce a fundamentat și standardizat această metodă.

Tot farmaciștii au pus bazele cromatografiei în fază gazoasă care, de la simpla coloană din tub de oțel, avînd o lungime de 1—2 m, a evoluat pînă la coloana capilară de lungime pînă la 200 m și gazcromatografia în picături, cu capacități foarte mari de rezoluție. Dacă analiza chimică clasică a pus în evidență, în uleiul de mentă, prezența a 10—15 componente, gazcromatografia a relevat existența a cel puțin 30—35 compuși diferiți. Pe măsura perfecționării și inovării metodelor gazcromatografice, s-a ajuns ca în uleiul de mentă să fie descoperite peste 100 componente.

În prezent se întreprind analize chimice, folosind metodele cromatografice, pe scară foarte largă. Fie în scopuri chemotaxonomice, fie în scopul utilizării în terapeutică de noi specii vegetale. Pentru aceasta sînt recoltate probe de plante dintr-o anumită zonă geografică, sau un anumit teritoriu cu caractere specifice. Se iau în studiu specii dintr-o anumită secțiune sistematică, sau aparținînd numai unui singur taxon. Se studiază plantele folosite în medicină tradițională dintr-o anumită zonă a globului.

Pentru delimitarea strictă a unităților sistematice în botanică, nu se mai poate recurge, în taxonomia modernă, la caracteristici numai morfologice, cu valoare de diagnostic mai mult sau mai puțin importantă, ci este necesar să se facă o sinteză a tuturor proprităților caracteristice ale indivizilor din cadrul unei unități sistematice. Apelînd la caracterele chimice, înseamnă cunoașterea de către sistematician a biogenezei atît a compușilor primari, cît și a metaboliților secundari. Se ridică astfel întrebarea îndreptățită: cît de mare este valoarea de diagnostic a componentelor unui organ vegetal, pentru studiul înrudirii unităților sistematice vegetale? Dacă în compoziția unui organ vegetal, analizat, au fost identificate cinci sau zece componente chimice diferite, care dintre acestea este cea caracteristică? Iar dacă, în compoziția generală a unei specii, există o diferență între componentele rădăcinii, față de cele din frunze, flori sau fructe, la care sau la cîte dintre acestea trebuie să ne fixăm drept caractere biochimice specifice? (M. von Schantz, 1968).

Studiile de chemotaxonomie contribuie la mai buna sistematizare taxonomică a plantelor, dar și la cunoașterea unor prețioase proprietăți în vederea valorificării lor (V. Herout, 1971). Astfel, dacă o anumită specie conține un principiu activ, prețios terapeutic, ne putem aștepta ca o sau alte specii înrudite filogenetic să fie dotate, în compoziția lor, cu aceeași substanță. Uneori acest lucru este confirmat de analizele întreprinse, dar sînt și cazuri cînd este infirmat. Dacă specia *Valeriana officinalis* conține, în rădăcina sa, principii dotate cu proprietăți sedative, atunci ar trebui ca și specia vecină, *V. wallichii*, să conțină aceleași substanțe. Experiența chimică, ca și medicina tradițională, empirică, au confirmat această supoziție.

Dacă *Rauwolfia serpentina*, originară din Asia de Sud-Est, conține prețiosul alcaloid hipotensiv rezerpina, ar trebui ca și alte specii, din alte părți ale globului, să fie, în mod asemănător, purtătoare de rezerpină. Cercetările chemotaxonomice au confirmat acest lucru pentru *R. vomitoria* din Africa ecuatorială și *R. canescens*, din zona similară a Americii Centrale. Din acest punct de vedere, chemotaxonomia s-a dovedit o bună ipoteză de lucru.

Pe de altă parte, pornind de la această latură practică a chemotaxonomiei, numărul mare de date obținute în urma cercetărilor întreprinse au fundamnetat, mai bine, taxonomia vegetală. În exemplul următor se înfățișează distribuția alcaloizilor izochinoleinici în diferite unități sistematice (K. Mothes, 1966).

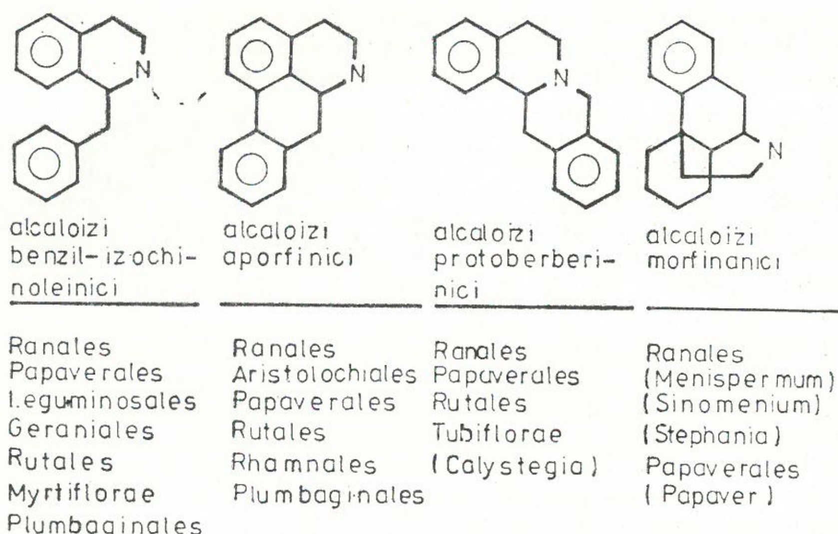


Fig. 192 — Distribuția alcaloizilor izochinoleinici în unități sistematice vegetale

O serie de concluzii, rezultate din acumularea a numeroase date în legătură cu compoziția chimică a plantelor, și-au găsit un deosebit răsunet, atît pe plan teoretic cît și practic. Astfel, analizînd compoziția lignanică a diverselor specii vegetale, îndeosebi repartiția tipurilor de monomeri lignanici în structura ligninelor, din alcătuirea peretelui celular, au avut de beneficiat atît taxonomia vegetală cît și industria fermaceutică.

Se știe că trei sînt tipurile de monomeri care, prin condensare, furnizează diferitele tipuri de lignină care impregnează peretele celulelor vegetale. Acești monomeri sînt acizii p-hidroxi-cinamic, ferulic și sinapic (S. A. Brown, 1965).

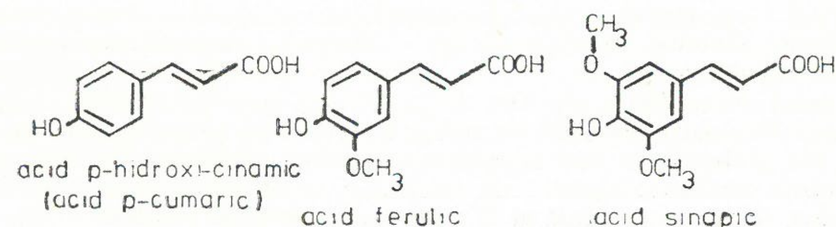


Fig. 193 — Acizi aromatici de tip C_6—C_3

Urmînd distribuția tipurilor de lignină, rezutate din condensarea acestor unități biogenetice, s-a desprins dependența dintre complicarea structurii celor trei acizi și poziția plantelor pe scara suistematică. Acest lucru reiese din tabelul 12.

Repartiția ligninelor în speciile vegetale

Specia	acid p-cumaric	acid ferulic	acid sinapic
Marchanthia species	—	—	—
Funaria hygrometrica	—	—	—
Psilotum triquetrum	+	+	—
Lycopodium complanatum	+	+	—
Selaginella species	+	+	+
Isoetes muricata	+	+	+
Equisetum hyemale	+	+	—
Cibotium species	+	+	—
Stangeria paradoxa	+	+	+
Picea glauca	+	+	—
Larix species	+	+	—
Araucaria species	+	+	—
Agathis vitiensis	+	+	—
Podocarpus spinulosus	+	+	—
Podocarpus elatus	+	+	+
Typha latifolia	+	+	+
Pantederia cordata	+	+	+
Bambusa tulda	+	+	+
Sciripus atrovirens	+	+	+
Carex vesicaria	+	+	+
Salix species	—	+	+
Magnolia species	—	+	+
Cercidiphyllum japonicum	—	+	+
Trachodendron dralioides	—	+	+
Tetrtacentron sinense	+	+	+
Zygogynum bailloni	—	+	+

(după Towers și Gibbs, 1953)

Se poate constata, analizînd tabelul, că structura mai simplă a ligninelor (6 derivate de la acid p-cumaric) este caracteristică unor plante inferioare, pe cînd, pe măsură ce ele evoluează pe scara filogenetică, ligninele respective se complică structural, prin condensarea derivaților de acid sinapic și dispar cele provenite din acid cumaric.

În altă ordine de idei, speciile ce conțin, cu predominență lignine derivate de la acid ferulic, servesc, după izolarea celulozei în fabricile de hîrtie, la fabricarea vanilinei.

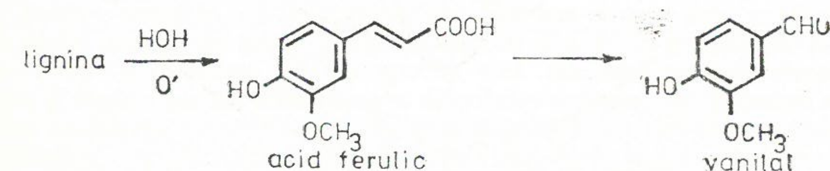


Fig. 194 — Obținerea vanilinei prin oxidarea ligninei

În fond, taxonomia chimică nu diferă fundamental de taxonomia clasică, deosebirea constă în utilizarea caracterelor chimice care aduc un surplus de precizie la stabilirea poziţiei sistematice a unei anumite specii.

Problema cea mai mare care stă în faţa sistematicienilor constă în faptul că, numai 10% din cele circa 250.000 de angiosperme, împărţite în cel puţin 300 de familii, doar foarte puţine au fost analizate chimic. În faţa specialiştilor în biochimie vegetală se profilează o muncă enormă.

Se mai pun apoi o serie de probleme, mai puţin importante ca anvergură, dar deosebit de dificile prin condiţiile de lucru pe care le cer. Astfel de aspecte constau în determinarea cu precizie a structurii unor componenţi chimici caracteristici, dar mai ales cînd este vorba de omologi, de izomeri chimici sau de stereoizomeri. Astfel, pe baza cunoştinţelor actuale, în figura 195 este dată o diagramă (teoretică) în legătură cu evoluţia speciilor la triburile familiei *Compositae*, legat de interrelaţiile biogenetice, pe baza componenţei în lactone sescviterpenice şi corelat cu caracterele botanice, îndeosebi cele morfologice.

Cercurile concentrice din diagramă indică numărul treptelor biosintetice prin care compuşii finali trebuie să treacă şi deci, implicit, numărul minim al sistemelor enzimatice necesare realizării lor.

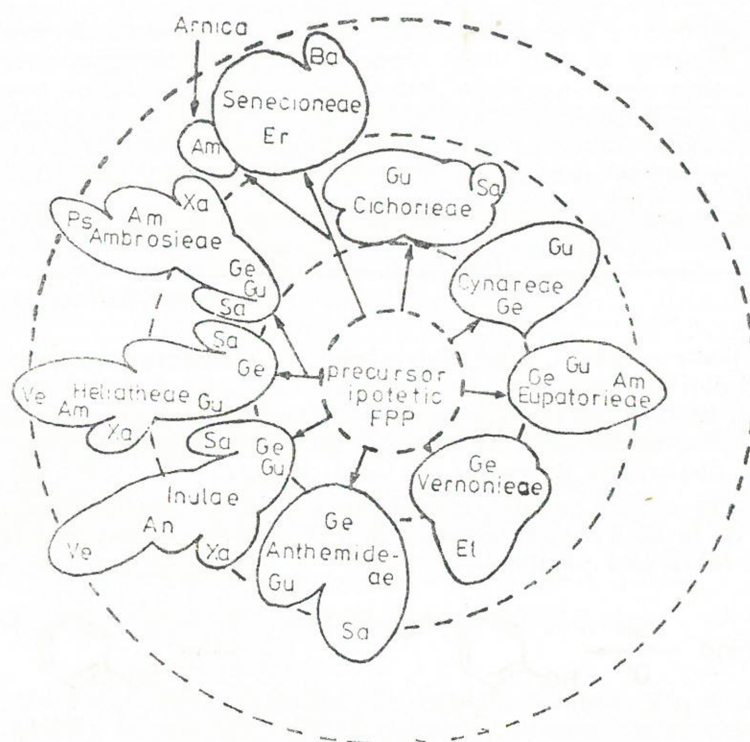


Fig. 195 — Interrelaţii biogenetice privind lactonele sescviterpenice la *Compositae*

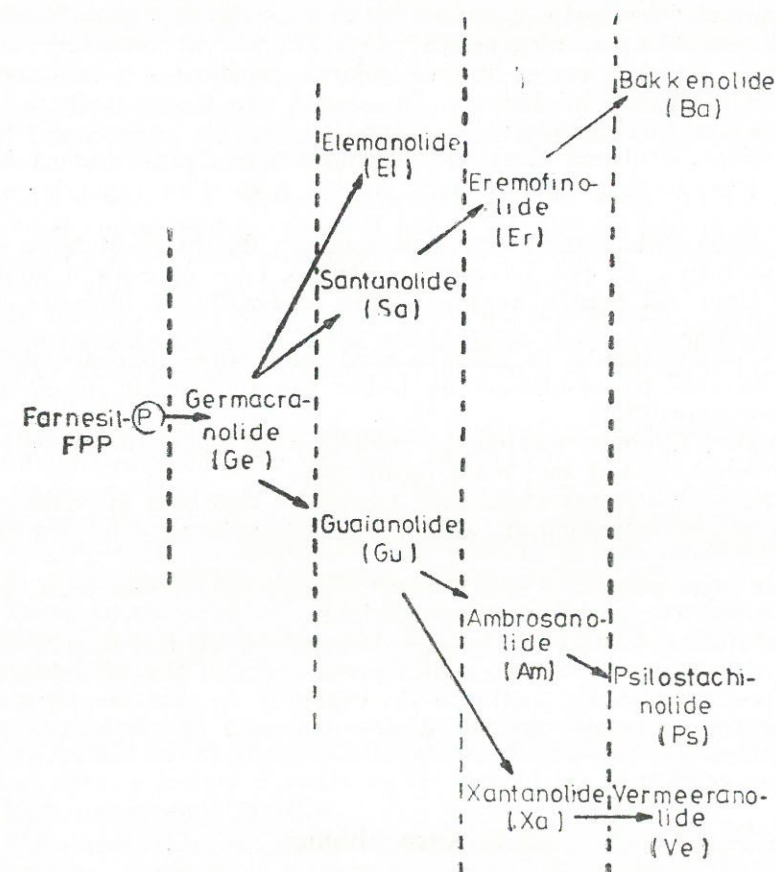


Fig. 196 — Explicaţii ale simbolurilor din fig. 195

Astfel de diagrame sugestive sînt foarte preţioase, deoarece prezintă sinoptic poziţia unei anume specii dar relevă totodată şi eventualele posibilităţi de a găsi substanţe active, sau de interes practic, în specii încă nestudiate în acest sens.

Cu deosebit caracter practic dar cu implicaţii nu mai puţin importante pentru chemotaxonomie, sînt lucrările care apar, tot mai frecvent, în legătură cu scriningul chimic al unor specii dintr-un teritoriu mai mult sau mai puţin restrîns.

Pentru cercetări ca cea prezentată mai sus şi care comportă analiza unui mare număr de probe (prof. Kupchan din SUA a analizat în perioada 1965—1975 circa 75.000 specii), sînt necesare metode simple dar precise şi rapide pentru identificarea diferitelor categorii de principii active. Pentru realizarea acestui scop, cea mai potrivită s-a dovedit metoda cromatografică, cu diversele sale variante. Sînt însă cazuri cînd din unele specii, vecine sistematic, sînt izolate mai multe substanţe, dar şi acestea înrudite structural. Se pune atunci întrebarea, care este substanţa de

bază şi care sînt izomeri sau metaboliţi ai acesteia, fără semnificaţie deosebită în considerarea filogenetică?

Într-un astfel de caz se impune izolarea, purificarea şi caracterizarea precisă a substanţelor incriminate. În această situaţie se apelează la cele mai moderne şi fine metode de investigaţie

În sfîrşit, o ultimă chestiune, dar nu cea mai puţin importantă, se referă la procurarea şi identificarea corectă a speciilor vegetale luate în studiu.

La prima vedere acest aspect pare minor, dar în realitate a arătat adesea contrariul. Se pot ivi diferite situaţii, care necesită o analiză şi rezolvare riguroasă pentru a putea conta pe rezultatele obţinute. Astfel de situaţii sînt:

— planta studiată se află în zone geografice greu accesibile, ca atare, se lucrează pe eşantioane de ierbar sau întîmplător recoltate cu ocazia unor expediţii;

— există diferenţe morfologice minime între mai multe specii şi care trebuie precizate cu cea mai mare rigurozitate;

— nu se poate face totdeauna o corelaţie riguroasă între denumirea ştiinţifică şi cea vernaculară, atunci cînd se apelează şi la elemente de folclor;

— în zone geografice sau terenuri diferite din aceeaşi zonă, aceeaşi specie prezintă compoziţii chimice diferite;

— stabilirea precisă a perioadei de vegetaţie cînd se face recoltarea probelor, deoarece compoziţia chimică poate varia în timpul ontogenezei;

— precizarea acelei perioade de vegetaţie în care compoziţia chimică sau componentele chimice, dintr-o anumită specie, sînt cele mai semnificative.

3.1. Rase chimice

Această noţiune, astăzi încetăţenită, de *„rasă chimică"*, se referă la problema mai mare a variabilităţii plantelor. Variabilitatea apare datorită diferenţierii de *biotipuri* în cadrul unei populaţii locale, ca variabilitate intraspecifică cu deteterminare genetică şi cînd se numeşte *polimorfism*.

Politipismul se referă la apariţia unor rase geografice sau ecologice.

La plantele de cultură apar *forme* cu caracteristici fiziologice diferite. În cadrul formei se disting *linii* de care aparţin toţi 'descendenţii, rezultaţi generativ, ai unei plante; cînd toţi indivizii aparţin aceluiaşi *genotip*, ei constituie o *linie pură*, altfel formează o *populaţie*.

Prin multiplicarea vegetativă pornind de la un singur individ se obţine o *clonă*. *Biotipul* reprezintă individul din cadrul unei *sippe*. *Rasa* defineşte provenienţa geografică a unei plante.

Pentru speciile de cultură, nomenclatura adoptată în 1961, prevede treptele gen-specie-sort care, împreună, formează unitatea *cultivar*.

Prefixul *„chemo"* se foloseşte în botanică în legătură cu caracterele fiziologice, fiind cunoscute expresii ca *chemotaxie*, *chemotropism*, *chemosinteză* sau altele.

În ce priveşte termenul de *rasă chimică* a fost introdus în legătură cu caracterele infraspecifice ale unor taxoni chimici. Au mai fost propuse

noţiuni ca *chemovarietas* sau *chemocultivar*. Dacă de caracteristicile ecologice ale plantei se leagă un anumit chimism, rasa chimică se încadrează într-un *chemodem*. Se acceptă *topo-*, *eco-*, *cito-*, sau *chemodeme*.

Selectarea unor variante chimice din populaţii sălbatice conduce la obţinerea de *chemovar* sau *chemocultivar*. Pentru precizarea unei anumite unităţi taxonomice, cu caracter chimic bine definit, se foloseşte termenul *chemotaxon* sau *chemotaxoid* (P. Tétényi, 1967).

Este evident că prefixul „chemo", atît de mult folosit în cadrul taxonomiei infraspecifice, poate fi folosit tot atît de bine la nivel supraspecific. Hegnauer (1958) recomandă folosirea noţiunilor *chemotaxonomie* şi *chemosistematică* sau „sistematică chimică", atunci cînd este vorba, mai ales, de cercetări fitochimice de importanţă taxonomică. Aceste expresii au fost propuse de autorii de limbă germană, pe cînd cei englezi au introdus denumirile „biochemical systematics", iar mai apoi „chemical plant taxonomy" (Swain, 1963).

Unii autori au fost de părere că prefixul „chemo" să fie folosit în legătură cu compoziţia chimică iar „biochimic" referitor la procesele *in vivo*. Dacă se descrie procesle de reglare internă a mecanismelor care controlează sinteza unui anume component al organismului vizat, vorbim de *chemogeneză*, iar în legătură cu diferenţierile celulare, la nivel molecular, ne vom exprima „chemodiferenţiere la nivel molecular".

Toate aceste denumiri au constituit obiectul a numeroase discuţii în literatura de specialitate şi în cadrul unor congrese şi conferinţe internaţionale (Paris, 1962; Leyden, 1963; Kyoto, 1964; Edinburgh, 1964; Paris, 1965; Stockholm, 1966 etc). Asociaţia internaţională pentru taxonomia plantelor şi IUPAC (Uniunea internaţională de chimie pură şi aplicată) au stabilit infiinţarea unui comitet comun de chemotaxonomie (Alston, 1965) al cărui principal obiectiv să fie încurajarea şi promovarea lucrărilor de *chemotaxonomie practică*.

De atunci, studiile de chemotaxonomie au contribuit la o mai bună sistematizare taxonomică în regnul vegetal (V. Herout, 1971). Pentru a ilustra practic cele prezentate mai sus, să amintim că în Europa Centrală există patru chemodeme ale speciei *Asarum europaeum*. Rasa azaronei cuprinde arealul cel mai larg, cel al izoelemicinei este cel mai restrîns.

La specia *Thymus vulgaris* s-au evidenţiat şase chemodeme care sînt derminate după componenta chimică principală:

— rasa cineolului
— rasa timol+carvacrolului
— rasa trans-4-tuianolului
— rasa linalolului
— rasa α-terpineolului
— rasa geraniolului

Prin extinderea investigaţiilor, şi la alte specii de *Thymus*, au fost identificate mai multe rase chimice, aşa cum rezultă din cele de mai jos:

T. hiemalis	2 rase chimice
T. mastichina	2 rase chimice
T. zygis	2 rase chimice
T. nitens	3 rase chimice

În Franța s-a dovedit că la specia *Thymus vulgaris* există o relație directă între chemodem și mediu. Rasa fenolică (timol + carvacrol) este răspândită în zone uscate și cu temperatură ridicată (Garriguen), în timp ce rasa geraniolului se întîlnește în regiuni umede și reci, la altitudine.

În Sardinia, se întîlnește o rasă diferită de *Achillea ageratum*, decît cea din zonele centrale ale Italiei (Provincia Emilia). Uleiul obținut prin antrenarea cu vapori de apă a materialului vegetal, proaspăt, prezintă următoarele componente :

	Agerol	Ageratriol	cineol	Artemisiacetona	Artemisiaalcool	Artemisiaacetat
Emilia	0,09	0,30	0,24	urme	0	urme
Sardinia	0,10	0,19	urme	0,032	0,002	0,035

Condițiile de apariție a politipismului, funcție de diferențierea geografică sau ecologică, poate fi factorul determinant pentru existența unor rase chimice diferite. Astfel, la specia *Duboisia myoporoides* se cunosc patru chemodeme, după localizarea geografică a speciei, după cum urmează (D. Gröger, 1975) :

1. La nord de Gosford, cu clima caldă	*scopolamină* hiosciamină nor-hiosciamină tigloidină valeroidină
2. La sud de Gosford, climă mai rece	*hiosciamină* scopolamină tigloidină
3. Noua Caledonie	*nicotină* nor-nicotină hiosciamină
4. Platoul Acacia, Queensland	*anabazină* nicotină izopeletierină hiosciamină

(sublinierea se referă la alcloidul dominant)

Pentru explicarea apariției diferențierilor chimice în cadrul acelaiași specii, cu alte cuvinte pentru fundamentarea existenței chemodemelor, trebuie să ne adresăm metabolismului plantei, respectiv căilor de biosinteză a unui anumit component, cel considerat diferențial. O astfel de cale biosintetică necesită existența unui sistem enzimatic care este controlat genetic și care poate fi modificat sau se poate pierde, ca rezultat al unei mutații genetice, sub presiunea factorilor de mediu (A. J. Birch, 1963, în T. Swain, op. cit., p. 141).

Din aceste motive, tot mai mult identificării componentului caracterizant chemotaxonomic îi este asociată calea sa de formare în organismul plantei, deci calea de biosinteză. Astfel de lucrări sînt foarte frecvente și cercetările de biochimie vegetală, privind stabilirea căilor de formare ale

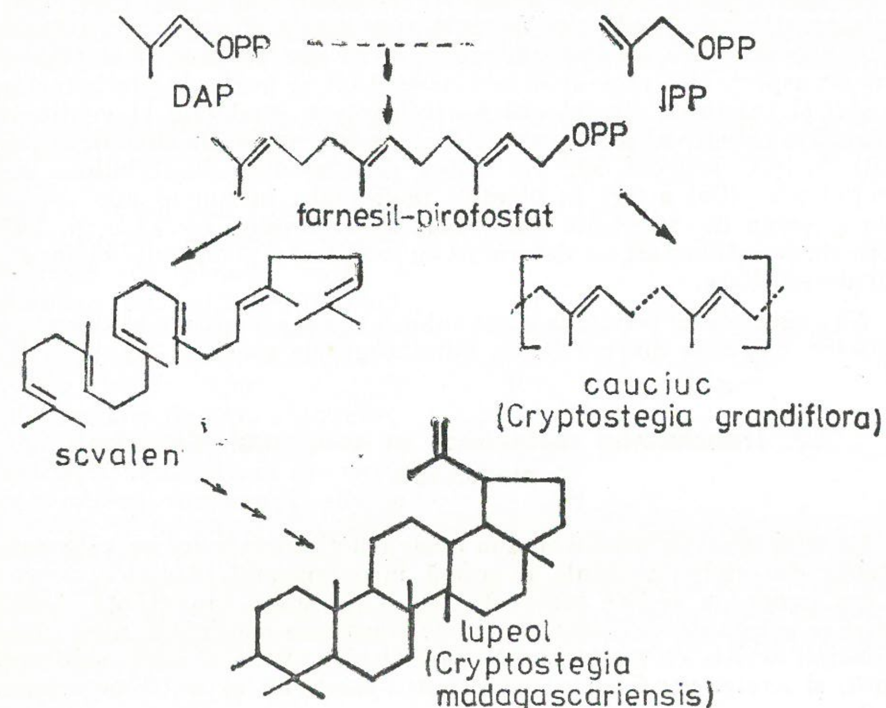


Fig. 197 — Disjuncția metabolismului terpenoidic la speciile de *Cryptostegia* (Bonner, 1949)

unui metabolit, cu ajutorul substanțelor marcate cu ^{14}C sau tritiu, vin să sprijine, în mod foarte eficient, lucrările de chemotaxonomie.

Astfel, speciile *Cryptostegia grandiflora* și *C. madagascariensis*, produc cauciuc și, respectiv, lupeol, după cum metabolismul lor terpenoidic este dirijat din punct de vedere genetic, deși morfologic sînt foarte asemănătoare :

În perioada actuală, se poate constata că atenția, în ceea ce privește biogeneza unor metaboliți cu implicații în problemele de chemotaxonomie, se îndreaptă îndeosebi către anumite componente. Această preferință este justificată de răspîndirea largă, ca și de importanța practică a unor astfel de metaboliți (alcaloizi, flavone, terpenoide, acizi grași, substanțe sterolice, fenil-propanoide, poliine etc), dar poate că, uneori, intervine și un anumit grad de subiectivitate, de preferință personală. Poate că ar fi tot atît de eficient să se ia în considerație, pentru clarificarea genetică a unor probleme de chemotaxonomie, și metaboliți primari ca aminoacizi, proteine, acizi nucleici, enzime (R. A. Alston, 1965 ; R. K. Crowden, J. B. Harborne, V. N. Heywood, 1969).

În orice caz, pentru coordonatele farmacognoziei şi mai ales pentru nevoile practice ale producţiei de droguri vegetale şi substanţe naturale, chemotaxonomia este un instrument de lucru din ce în ce mai eficient. Sub acest aspect, este necesar să se cunoască cît se poate de precis factorii intrinseci şi extrinseci, în măsură să influenţeze producţia şi conţinutul în substanţe chimice al unor plante. Clima, solul, variaţiile circadiene (bioritmul), factorii genetici, sînt tot atîtea determinante în stabilirea concentraţiei pricipiilor active în plantele medicinale, în timpul unui an sau al unui sezon de vegetaţie (H. Flück, în T. Swain, op. cit., p. 167). Funcţie de aceeşti factori, se determină cu exactitate, şi eficient, momentul optim de recoltare.

Alte exemple cu privire la acest subiect vor fi prezentate la descrierea produselor vegetale din partea de Farmacognozie specială.

3.2. Transformări metabolice în conţinutul plantelor medicinale

Ne vom referi în primul rînd la unele reacţii metabolice pe care unele substanţe de origine vegetală le suferă în organismul plantelor, procese care din punct de vedere terapeutic au o deosebită importanţă. Astfel, numeroase substanţe cu caracter fenolic constituie conţinutul unor grupe de principii active, cu largi aplicaţii medicinale. Dar, ca orice substanţă fenolică, şi acestea vor fi toxice, atît pentru plantă cît şi pentru organismul animal.

În general, substanţele fenolice sînt supuse, în celula vegetală, unui proces de glicozidare. Acesată legare, printr-o legătură de eter, cu o moleculă glucidică, a unei substanţe fenolice, se încadrează în procesul mare de detoxifiere a oricărei substanţe agresive, de către toate organismele vii. Faţă de reacţiile de detoxifiere din ficatul animalelor, glicozidarea corespunde glucuronidării (conjugarea cu acidul glucuronic).

Mulţi compuşi fenolici sînt fitotoxici. Ei au de regulă caracter lipofil, dar posedă şi grupări hidrofile (oxidrilul fenolic) şi prezintă deci, la nivelul moleculei, suprafeţe active. Fiecare dintr-un astfel de compus poate interfera cu unele funcţii proprii vacuomului, prin interacţiune cu membrana tonoplastului. Astfel, unii fenoli interferă cu procesul de fosforilare oxidativă şi cu unele faze ale mitozei.

Aceste efecte toxice ale unor compuşi fenolici pot fi însă reduse prin glicozidarea uneia sau a mai multor grupări hidroxilice.

Mecanismul de detoxifiere nu este absolut esenţial pentru plantă, în sensul că fenolii şi alte substanţe dăunătoare care pătrund în ţesuturi pot provoca dezordini celulare, dar poate să contracareze astfel de efecte. Aceşti compuşi pot să-şi aibă originea în trei surse diferite :

a. metabolismul normal al plantei ;

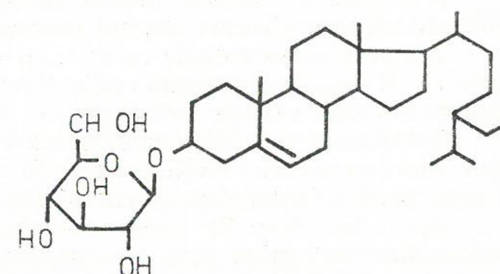
b. un număr redus de compuşi fenolici absorbiţi din sol ;

c. compuşi aplicaţi extern sub formă de substanţe fungicide, pesticide şi reglatori de creştere.

După unele teorii mai vechi, heterozidele au în organismul plantei un rol de rezervă. Această afirmaţie nu se poate generaliza, deşi există unele heterozide care pot fi socotite, pe drept cuvînt, ca materiale de rezervă.

Pentru unele dintre ele, glicozidarea reprezintă o reacţie a organismului în scopul solubilizării unor substanţe necesare bunei sale funcţionări, substanţe care altfel sînt insolubile (exemplu fitosterolii), în vederea unei difuziuni mai uşoare prin membranele celulare.

Alteori, glicozidarea este utilizată de plantă pentru a stabiliza unii corpi foarte labili, aşa cum este cazul cianhidrinelor aldehidelor şi cetonelor, substanţe foarte uşor scindabile cu eliminare de acid cianhidric.



15. β-sitosterolglucozida

Reacţia de detoxifiere a fost bine demonstrată de Goris cu ajutorul vanilalului, atît in vivo cît şi in vitro, pe culturi de ţesuturi vegetale. Administrînd, într-un studiu sistematic, vanilal unei culturi de ţesut vegetal meristematic, el a arătat că acţiunea toxică a vanilalului este contracarată de celula vegetală, prin glicozidarea sa, aşa cum se poate vedea din fig. 199. (12).

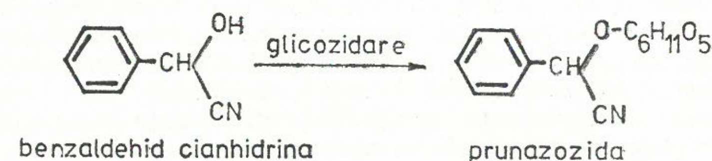


Fig. 198 — Stabilizarea cianhidrinelor prin glicozidare

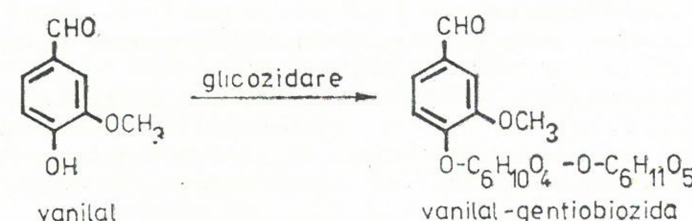


Fig. 199 — Glicozidarea vanilalului

Toate aspectele arătate mai sus se plasează în cadrul metabolismului general al plantelor. În principiu, reacţiile metabolice se desfăşoară la toate organismele vii, în acelaşi fel, fapt care reiese limpede dacă se compară următoarele aspecte (după Dayhoff, 1972) :

1. Toate celulele vii utilizează la transfer precum şi pentru stocarea de energie, fosfaţii, mai ales sub formă de ATP ;

2. Toate celulele sintetizează şi depozitează substanţe de un anumit tip (lipide, glucide, protide) utilizînd căi metabolice asemănătoare, pentru catabolizarea lor folosind, de asemenea, procese apropiate;

3. Reacţiile metabolice sînt catalizate de enzime; enzimele cu funcţii asemănătoare posedă o structură proteică, tridimensională, asemănătoare, precum şi secvenţe ale aminoacizilor, apropiate;

4. Codul genetic este identic pentru toate organismele, de la bacteriofagi la om;

5. Există un număr limitat de substanţe cu greutate moleculară mică, ubichitare, de care depind procesele metabolice vitale (15).

Dintre acestea trebuie menţionaţi cofactorii unor sisteme enzimatice, cum ar fi tiamina, nicotinamida, flavinele, heminele, piridoxalul, acidul pantotenic, unii cationi metalici.

Totalitatea reacţiilor metabolice ce au loc la nivelul diferitelor organe, indispensabile vieţii, reprezintă *metabolismul primar sau de bază* şi care pentru toate organismele sînt apropiate, uneori chiar identice.

Spre deosebire de acesta, *metabolismul secundar* reprezintă tocmai multitudinea reacţiilor prin care un organism se diferenţiază de un altul, al altei specii. Substanţele elaborate în cursul metabolismului secundar, deci *metaboliţii secundari*, se caracterizează prin următoarele:

1. nu sînt răspîndiţi într-un număr mare de grupe de organisme (taxoni), ei variind deseori, de la specie la specie;

2. nu reprezintă surse energetice şi nici nu sînt esenţiali pentru existenţa celulei în care au fost sintetizaţi. Funcţia biologică a unor substanţe rezultate în cursul metabolismului secundar nu se exercită la nivelul celulei sintetizante, ci abia la nivelul unui organ sau chiar a organismului, ca totalitate. Ele nu fac parte din „zestrea minimă" necesară celulei pentru a supravieţui dar, în cursul evoluţiei, i-au adus organismului unele avantaje în selecţia naturală. Astfel, formarea de lignină, sau de acid giberelic, este de o importanţă esenţială pentru plantele superioare. Alte avantaje în procesul de selecţie se exprimă prin funcţii ecologice, cum ar fi pigmenţii florilor sau parfumul lor, iar contrar acestora, biosinteza unor substanţe toxice sau antibiotice, fitoncide, în scopul apărării faţă de agresiunea altor organisme;

3. substanţele secundare se formează, în general, în cursul unor anumite stadii de dezvoltare ale organismelor;

4. este caracteristic substanţelor rezultate în metabolismul secundar faptul că, faţă de cele sintetizate în metabolismul bazal, ele nu sînt supuse unui rapid şi continuu turnover; parte din aceste substanţe sînt depozitate în diverse organe, parte fiind scoase complet din circulaţie (excretate).

Există însă şi asemănări între metabolismul primar şi secundar:

— substanţele din aceiaşi grupă structurală se formează din aceiaşi intermediari;

— racţiile respective sînt generate de aceleaşi enzime;

— substanţele metabolismului secundar pot fi privite, deci, şi ca structuri derivate ale produşilor primari, multe dintre ele dovedind o asemănare structurală evidentă.

Se ştie astăzi, că metabolismul secundar este supus unor reglări genetice şi guvernate enzimatic.

La microorganisme, sinteza unor metaboliţi secundari (antibiotice, spre exemplu) are loc abia după ce creşterea şi multiplicarea a încetat. Unii autori explică acest fenomen, arătînd că aceste organisme, odată cu scăderea capacităţii nutritive a substratului, oprindu-şi multiplicarea, încearcă să se adapteze noilor condiţii de mediu, prin deschiderea unor noi căi metabolice.

În cazul formării patulinei din acid 6-metil-salicilic, *Penicillium urticae* formează 6-metilsalicilic-sintetaza deja în cursul trofofazei, dar enzima este activată abia în idiofază (faza latentă).

Şi la plantele superioare se observă o astfel de dependenţă a biosintezei funcţie de faza de dezvoltare. Celulele embrionare sau cu un ritm rapid de creştere, nu prezintă tendinţe de biosinteză a unor metaboliţi secundari. Pe culturi de ţesuturi de *Nicotiana* s-a putut evidenţia sinteza cinamat-hidroxilazei, la adăugarea în mediul nutritiv de acid cinamic. Pe de altă parte, o mutaţie în gena răspunzătoare, la *Zea mays*, a biosintezei antocianilor, determină activarea, în embrion, a tutror enzimelor responsabile de acestă sinteză.

Pînă de curînd, substanţele generate în procese ale metabolismului secundar erau considerate ca produşi ce nu mai găsesc utilizare în organismul respectiv, sînt deci deşeuri. În realitate, puţine sînt substanţele de acest tip (fitomelanele lipsite de azot ale *Asteraceae*-lor, melaninele din *Ericaeae* sau *Fabaceae*); majoritatea, chiar dacă un timp sînt scoase din circuitul activ, prin transport şi depozitare în alte organe, sînt şi ele supuse aceleiaşi dinamici de formare şi degradare ca şi substanţele sintetizate în metabolismul primar.

Dacă multitudinea substanţelor din metabolismul primar este dată, în principal, de modificarea secvenţei unor componente de bază limitate (20 aminoacizi proteinogeni, care generează $10^{10}-10^{12}$ proteine diferite, sau din cele opt nucleotide, dintre care patru pentru ARN şi patru pentru ADN, se formează aproximativ 10^{10} acizi nucleici diferiţi), la metaboliţii secundari variaţia se bazează pe modificarea uşoară sau mai profundă a grupărilor funcţionale.

Un exemplu caracteristic îl reprezintă alcaloizii speciilor de *Plumeria*, constituiţi, în principal, din două componente: triptamina şi un rest seco-iridoid. Prin variaţiile pe care aceste două componente le pot suferi, au rezultat o multitudine de alcaloizi indolici, astăzi fiind cunoscuţi peste 1000 de astfel de alcaloizi diferiţi care au, cu aproximaţie, aceiaşi greutate moleculară.

Alţi alcaloizi se formează din aceiaşi triptamină prin condensare cu alte unităţi biogenetice, neazotate, şi avînd molecula formată din C_2, C_5, C_{10} sau o modificare a acesteia din urmă, C_9, ca în fig. 200.

Fixarea fragmentelor moleculare, neazotate, la triptamină, se poate face în poziţii diferite, aşa după cum reiese din reacţia din figura 201:

O altă diferenţă existentă între cele două tipuri de compuşi naturali o reprezintă frecvenţa incorporării unor biomolecule de bază în produşii primari şi cei secundari. Aminoacizii proteinogeni sînt în număr de 20, dar în constituţia alcaloizilor intră doar cîţiva, de preferinţă ciclici.

Urmărirea, pe o anumită structură naturală, a biocomponentelor din care aceasta a luat naştere în cursul metabolismului secundar este de aceea lesnicioasă, fiindcă numărul precursorilor cu care operează natura

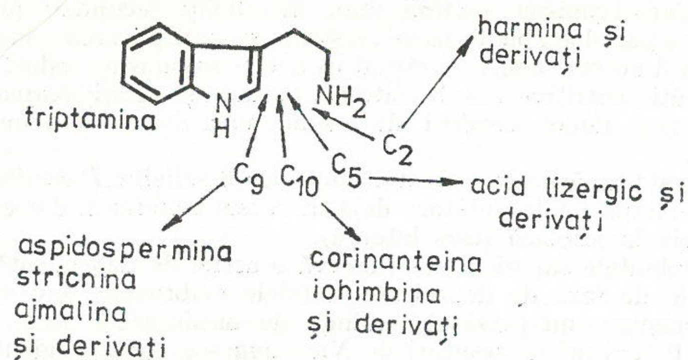
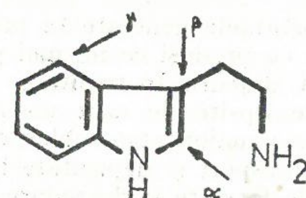


Fig. 200 — Complicarea structurii triptaminei prin condensarea cu diferite unităţi biogenetice



Tip de structură α = radical la C-α
Tip de structură β = radical la C-β şi C-α
Tip de structură γ = radical la C-γ

Radicalii	C_2	= acetat
	C_5	= hemiterpenil
	C_{10}	= terpenil
	C_9	= terpenil - C_1

Fig. 201 — Biomolecule frecvent întîlnite în componenţa substanţelor derivate din metaboilsmul secundar

este foarte limitat. În cele de mai jos, sînt prezentate cele mai frecvente fragmente moleculare întîlnite în biosinteza metaboliţilor secundari. (figura 202).

Locul de formare şi cel de acumulare a unei substanţe din metabolismul secundar, nu sînt identice. Substanţele naturale sintetizate în cursul metabolismului secundar, se formează în protoplastul celulei vegetale de unde sînt depozitate, apoi, într-o serie de compartimente ale aceleiaşi celule (vacuole, membrana celulară), sau sînt transportate către alte ţesuturi şi organe.

Transportul poate avea loc la nivelul xilemului, floemului sau al parenchimului. Substanţele lipofile sînt trecute, prin glicozidare, într-o formă de transport hidrosolubilă (vezi β-sitosteriglicozida). Uleiurile vola-

tile se întîlnesc în compartimente celulare foarte diferite :vacuole, ca cele secretoare lizigene sau schizogene, peri glandulari (vezi capitolul uleiuri volatile).

Se ştie prea puţin care sînt mecanismele prin care astfel de substanţe părăsesc spaţiul lipoidic al celulei, în care au fost sintetizate.

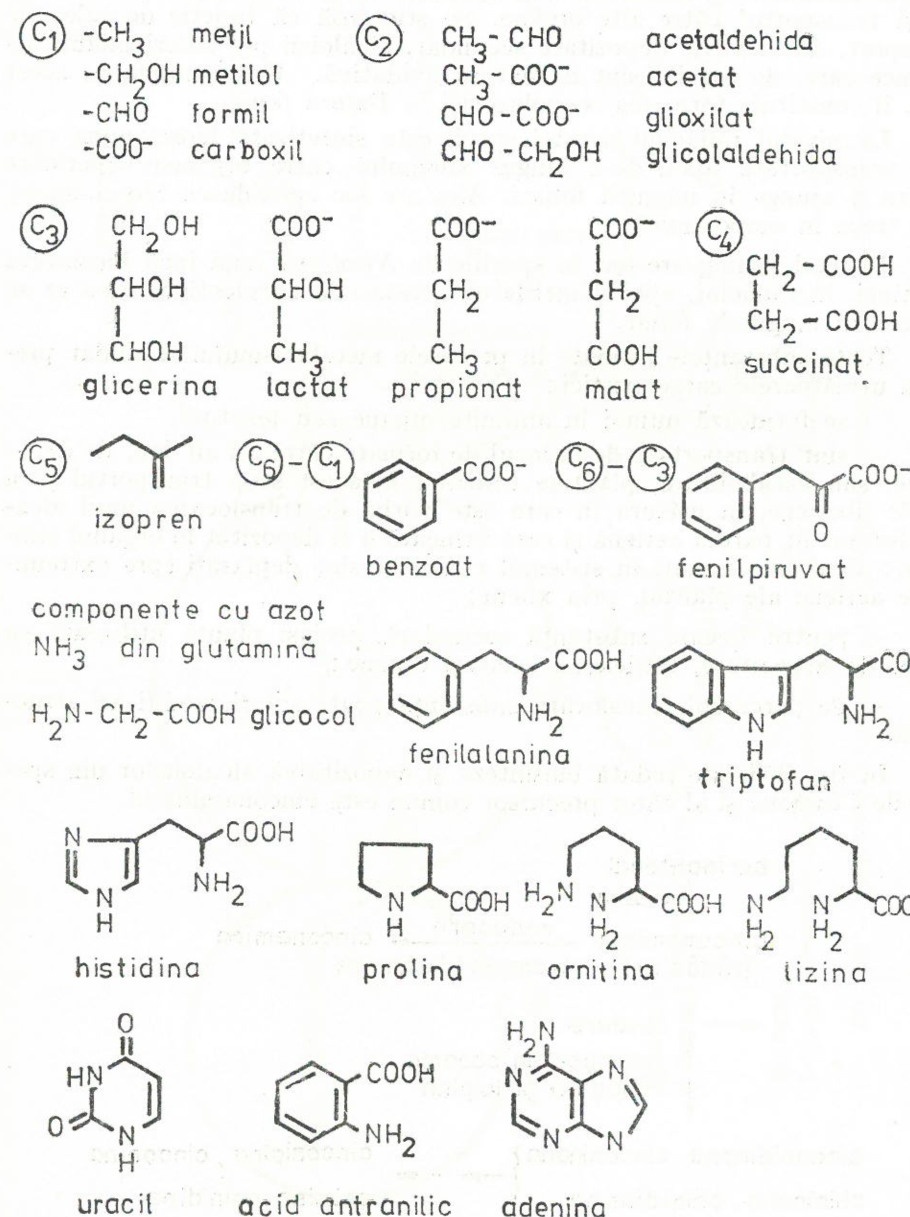


Fig. 202 — Fragmente moleclare întîlnite în biosinteza metaboliţilor

Pentru alcaloizi, spaţiul vacuolar, cu un pH acid, reprezintă zona celulară care îi captează, echilibrul modificîndu-se în defavoarea bazelor libere, lipofile. S-a observat că alcaloizii sintetizaţi în protoplast, pot traversa tonoplastul în direcţia vacuolei dar, în mod normal, alcaloizii nu mai pot părăsi vacuola pentru a reveni la locul de formare. Această compartimentare a alcaloizilor, în vacuolă, nu exclude însă mobilizarea lor şi transportul către alte organe. Se ştie însă că funcţie de calea de transport, de locul de depozitare secundar, alcaloizii pot suferi modificări chimice care, de regulă, sînt de natură oxidativă. Un exemplu, în acest sens, îl constituie formarea scopolaminei la *Datura ferox*.

La nivelul rădăcinii acestei specii este sintetizată hiosciamina care este transportată apoi, de-a lungul xilemului, către organele superioare pentru a ajunge în mugurii foliari. Aici are loc epoxidarea hiosciaminei, care trece în scopolamină.

În mod analog are loc, la speciile de *Nicotiana*, mai întîi biosinteza nicotinei, în rădăcini, apoi demetilarea acesteia la nornicotină, ceea ce se petrece în mugurele foliar.

Toate substanţele formate în procesele metabolismului secundar prezintă următoarele caracteristici :

— se formează numai în anumite organe sau ţesuturi ;

— sînt transportate de la locul de formare către un alt loc, de depozitare, sau catabolizare, plantele utilizînd în acest scop transportul prin vasele liberiene, în măsura în care este vorba de translocarea unui alcaloid format în partea aeriană şi care urmează a fi depozitat în organul subteran ; alcaloizii formaţi în sistemul radicular sînt deplasaţi spre extremităţile aeriene ale plantei, prin xilem ;

— pentru fiecare substanţă secundară, aceeaşi plantă utilizează ca organ de depozitare, totdeauna aceleaşi organe ;

— Pe parcursul translocării substanţa poate suferi modificări structurale.

În fig. 203 este redată biosinteza şi depozitarea alcaloizilor din speciile de *Cinchona* şi al căror precursor comun este cinconaminalul.

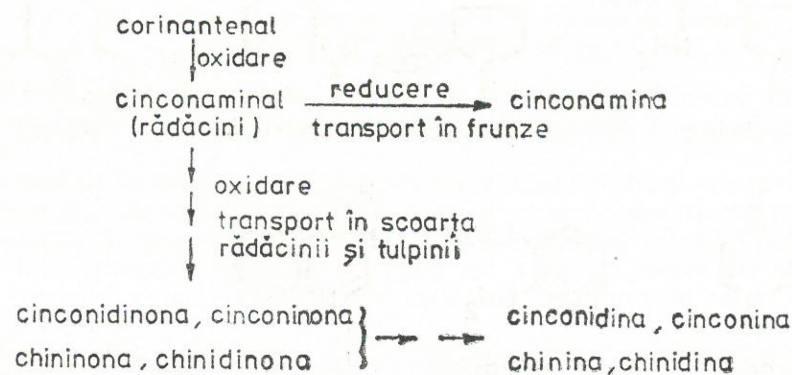


Fig. 203 — Biosinteza şi depozitarea alcaloizilor din *Cinchona*

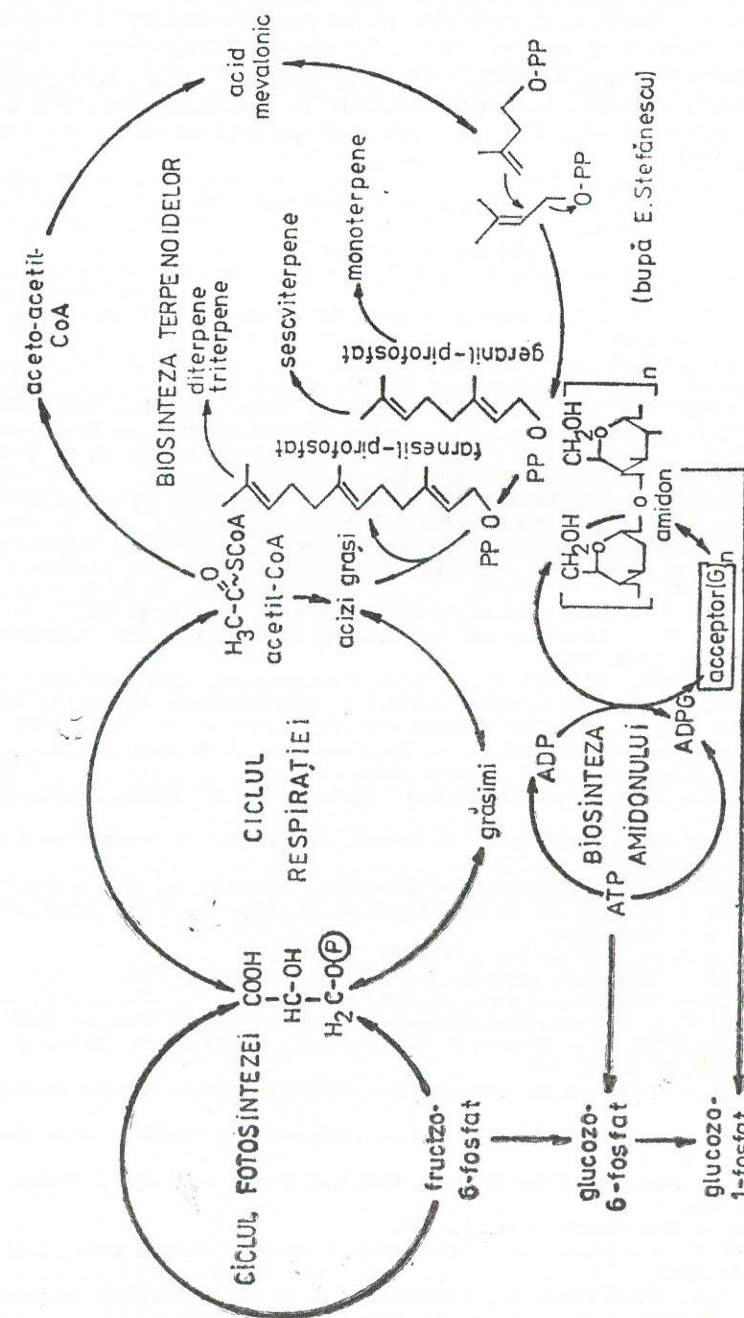


Fig. 204 — Interferenţa terpenogenezei cu principalele procese fiziologice în plantele aromatice

În toate aceste relații biosintetice, formarea unei substanțe din metabolismul secundar, sau a unei clase de substanțe, nu are loc independent, numai pe calea structurii respective ci, de regulă, comportă participarea mai multor linii biogenetice. Astfel, biosinteza componentelor specifice plantelor aromatice are tangență cu ciclul fotosintezei, ciclu respirator și metabolismul glucidic, profund implicate în formarea uleiurilor volatile și a altor izoprenoide (p. 156). Cele de mai sus sînt reprezentate în schema din fig. 204.

Bibliografie

1. AKAZAWA T.,— Plant Biochemistry, Bonner J., Varner J. E., Academic Press, New York, London, 1965.
2. AKAZAWA T., in C.A., 68, 1968, 10167c.
3. ALBERSHEIM P., Plant Biochemistry, op. cit., p. 308.
4. BASA S. C., CHATTERJEE J., CHATTERJEE A. — Tetrahedron Lett., 22, 1977, 1971.
5. BERNFELD P. — Biogenesis of Natural Compounds, Pergamon Press, New York, 1963.
6. BROWN S. T. — Biochemistry of Phenolic Compounds, Academic Press, J. B. Harborne, London, New York, 1964, p. 361.
7. CORDELL G. A. — Introduction to Alkaloids (A Biogenetic approach), J. Wiley & Sons, New York—Chichester—Brisbane—Toronto, 1981.
8. GAUTI T. — Studia Biologica Hungarica, A Theory of Biochemical Supersystem and its Application to Problems of Natural and Artificial Biogenesis, Akademiai Kiado Budapest, 1979.
9. GEISSMAN F. A. — Biogenesis of Natural Compounds, op. cit., p. 563.
10. GOODWIN T. W. — Chemistry and Biochemistry of Plant Pigments, Academic Press, London—New York, 1965.
11. GRIGORESCU EM., STĂNESCU URSULA, Farmacognozie, Edit. IMF—Iași, 1974.
12. GRIGORESCU EM., STĂNESCU URSULA — Farmacognozie, op. cit., p. 196.
13. GUIGNARD J. L. — Abrégé de biochime végétale, Masson et Cie., Paris, 1974, p. 103.
14. HAHLBROCK K., GRISEBACH H., — The Flavonoids, J. B. Harborne, T. J. Mabry, H. Mabry, Champan a. Hall, London, 1975.
15. HÄNSEL R. — Pharmazeutische Biologie, Springer Verlag, Berlin, Allgemeiner Teil, 1980, p. 3.
16. HARBORNE J. B. — Biochemistry of Phenolic Compounds, Academic Press, London—New York, 1964.
17. HARBORNE J. B. — Biochemistry of Phenolic Compounds, op. cit., p. 314.
18. HARBORNE J. B., SWAIN T. — Perspectives in Phytochemistry, Academic Press, London—New York, 1969.
19. HEGNAUER R. — Dragoco Rep., 1978, 24 (10), 203.
20. IONESCU M. — Biochimie agricolă, Edit. Ceres, București, 1970.
21. IONESCU M. — Biochimie agricolă, op. cit., p. 261.
22. KRETOVICI V. L. — Osnovî biohimii rastenii, Sovetskaia Nauka, Moskwa, 1952, p. 101.
23. LENGYEL-DABINÉ E. — Tétényi P., Héthelyi L-N., Simonidesz V., Dobos J., Herba Hung., 1982, 21 (2—3), 149.
24. LIBBERT E. — Lehrbuch der Pflanzenphysiologie, VEB Gustav Fiscger Verlag, Jena, 1979.
25. MENTZER C. — Actualités de phytochimie fondamentale, Troisième série, Masson et Cie., Paris, p. 48.
26. MÚNTZ K. — Stoffwechsel der Pflanzen, Volk und Wissen Volkseigener Verlag, Berlin, 1966, p. 103.
27. MÚNTZ K. — Biol. Rdsch., 1980, 18, 261.
28. NECHIFOR M., DĂNILĂ GH. — Metabolismul lipidelor biologic active, Edit. CIMC, București, 1984.
29. PĂUȘESCU E., CHIRVASE R., NECHIFOR M. — Prostaglandinele în patologie și terapeutică, Edit. Medicală, București, 1982.
30. PRIDHAM J. B. — Phenolics in Plants, in health and diseas, Pergamon Press, Oxford—London—New York—Paris, 1960.

31. RAPAPORT S. M. — Biochemie, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1983.
32. RICHARDS J. H. — Hendrikson J. B., The Biosynthesis of Steroids, Terpenes, and Acetogenins, W. A. Benjamin Inc., New York—Austerdam, 1964.
33. SENEZ J. C. — Microbiologie générale, Edit. Doin, Paris, 1968.
34. SCHÚTTE H. R. — Progress in Botany, H. Ellenberg, K. Esser, H. Merxmüller, E. Schnepf, H. Ziegler, Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1976.
35. SHLOMO HESTRIN — The Bacteria, I. C. Gunsalus, R. Y. Stanier, Academic Press, New York—London, 1962.
36. SHOPPEE C. W. — Chemistry of the Steroids, Butterworths Ed., London, 1964.
37. ȘTEFĂNESCU E. V. — Contribuții privind cunoașterea și valorificarea uleiurilor eterice din principalele specii de rășinoase din RSR, Teză doct., Iași, 1986.
38. SWAIN T. — Chemical Plant Taxonomy, Academic Press, London—New York, 1963.
39. TĂMAȘ V., NEAMȚU G. — Pigmenți carotenoidici și metaboliți, Edit. Ceres, București, vol. I, 1986.
40. TÉTÉNYI P. — Infraspecific Chemical Taxa of Medicinal Plants, Akademiai Kiado, Budapest, 1970.
41. TÉTÉNYI P. — Herba Hung., 1975, 14 (1), 37.
42. TÉTÉNYI P. — Herba Hung., 1986, 25 (1), 7.
43. TEVINI M., LICHTENTHALER H. K. — Lipids and Lipid Polymers in Higher Plants Springer Vlg., Berlin—Heidelberg—New York, 1977.
44. CONSTANTINESCU D. GR., HAȚIEGANU-BURUIANĂ E. — Biologia moleculară a celulei vegetale, Ed. Medicală, București, 1983.
45. WEIL J. H. — Biochimie générale, Masson et Cie., Paris, 1979.
46. WONG E. — The Flavonoids, op. cit., p. 789.
47. MARTIN D. W., MAYES P. A., RODWELL V. W. — Harper's Review of Biochemistry, 19 Ed., Middle East Ed., Beirut—Los Altos, 1983, p. 208.
48. AL-YAHYA M. A. — Fitoterapia, 1986, 57 (6), 179.

4. CLASIFICAREA PRODUSELOR VEGETALE

În studiul farmacognoziei se folosesc mai multe criterii de clasificare a produselor vegetale, cu avantajele și dezavantajele lor.

1) *Clasificarea taxonomică.* În gruparea produselor vegetale după criteriul taxonomic se are în vedere locul pe care îl ocupă planta producătoare în sistemul vegetal. Avantajele oferite de acest criteriu sînt legate de faptul că produsele provenite de la plante aparținînd aceleiași unități taxonomice prezintă anumite caractere anatomo-morfologice și adeseori o compoziție chimică asemănătoare. Prin această clasificare sînt cuprinse toate plantele de la care se obțin produse vegetale.

Această clasificare folosită de multe tratate vechi, o întîlnim și la unele lucrări recente, de exemplu:

— Trease G. E., Evans W. C. — Pharmacognosy, Ed. B. Tindall, London (1972);

— Paris R. R., Moyse H. — Matière médicale, Ed. Masson, Paris (1976).

2) *Clasificarea morfologică* grupează produsele vegetale după organul de plantă folosit (rădăcini, rizoame, scoarțe, frunze, flori etc.). Avantajele oferite de acest criteriu sînt cele legate de caracterele macroscopice și microscopice ale produselor vegetale, mai puțin însă de compoziția lor chimică și întrebuințări. Exemplu:

— Karsten G. Weber U. Stahl E. — Lehrbuch der Pharmakognosie, Ed. G. Fischer, Jena (1963).

3) *Clasificarea farmacodinamică sau farmacoterapeutică* grupează produsele vegetale după acțiunea lor farmacodinamică sau folosirea lor în terapeutică.

Cu toate avantajele pe care le prezintă acest criteriu de clasificare, există și dezavantaje deoarece unele produse vegetale avînd acțiuni și întrebuințări diferite trebuie să figureze în mai multe grupe.

Dintre puținele lucrări care au adoptat acest criteriu de clasificare menționăm:

— Pratt R., Youngken H. W. — Pharmacognosy, Ed. Lippincott, Philadelphia (1956);

— Tucakov J. — Fitoterapia, Beograd (1970).

4) *Clasificarea chimică.* În această clasificare gruparea produselor vegetale se face după natura chimică a principiilor active răspunzătoare de acțiunea farmacodinamică și utilizarea în terapeutică.

Acest criteriu de clasificare este folosit de cea mai mare parte a tratatelor moderne de farmacognozie:

— Gammerman A. F. — Manual de Farmacognozie, Edit. Didactică, București (traducere) (1952);

— Ramstad E. — Modern Pharmacognosy, Edit. McGrow, New York (1959);

— Holmai J., Novák K. J. — Farmakognozia, Edit. Med. Konyvkiado, Budapest (1963);

— Claus E., Tyler V. — Pharmacognosy, Kimpton, Londra (1965).

Cea mai firească și actuală clasificare a produselor vegetale este aceea în care se ține seama de structura chimică a principiilor active și originea lor biosintetică.

Acest sistem de clasificare stă la baza grupării produselor vegetale în cursurile de Farmacognozie modernă:

— Teuscher E. — Pharmacognosie, Akademie Verlag, Berlin (1970);

— Steinegger E., Hänsel R. — Lehrbuch der Pharmakognosie, TKH Springer Verlag, Berlin (1972);

— Goina T. și colab. — Farmacognozie, Ed it.Didactică și Pedagogică, București, 1967;

— Cucu V. — Farmacognozie, partea I, II, III, Litografiat IMF Cluj (1972);

— Ciulei I. și colab. — Farmacognozie, vol. I, II, IMF București (1979, 1980);

— Grigorescu E., Stănescu U. — Farmacognozie, vol. I, II, III, IV, Litografiat IMF Iași (1974, 1977, 1982).

— Hänsel R. — Pharmazeutische Biologie-Spezieller Teil, Springer Verlag, Berlin, 1980.

— Wagner H. — Pharmazeutische Biologie, G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1985.

În clasificarea produselor vegetale din această lucrare se ține seama de legăturile biogenetice și de natura chimică a principiilor active. În cadrul acestei clasificări produsele vor fi grupate în funcție de posibilități după acțiunea lor farmacologică.

5. METODOLOGIA DE CERCETARE FARMACOGNOSTICĂ ŞI FITOCHIMICĂ A PRODUSELOR VEGETALE

Această metodologie unitară de cercetare face apel la un ansamblu de analize simple, care după natura lor pot fi grupate în calitative şi cantitative.

Cu ajutorul metodelor de analize calitative se urmăreşte precizarea caracterelor macroscopice şi microscopice ale produselor vegetale analizate, precum şi orientarea asupra principalelor grupe de substanţe farmacologic active, în vederea stabilirii identităţii acestor produse, înţelegînd prin aceasta verificarea denumirii şi poziţiei taxonomice a plantei producătoare.

Prin metodele de analiză cantitativă se urmăreşte stabilirea purităţii produselor vegetale şi determinarea calităţii acestora în funcţie de conţinutul în principii active.

În final, pe baza rezultatelor acestui complex de analize se poate stabili dacă produsele cercetate îndeplinesc condiţiile necesare pentru a fi folosite la prepararea de produse farmaceutice.

Metodele folosite pentru studiul produselor vegetale se clasifică în:

Metode calitative	
— Examenul macroscopic — Examenul microscopic	necesare identificării produselor vegetale
— Examenul microchimic — Examenul chimic-calitativ a compuşilor extraşi cu solvenţi diferiţi	necesare identificării grupelor de principii active din produsele analizate
Metode cantitative	
— Determinarea impurităţilor — Determinarea corpurilor străine — Determinarea umidităţii — Determinarea cenuşei	necesare stabilirii purităţii şi calităţii produselor vegetale
— Determinarea extractivului — Determinarea principiilor active	necesare stabilirii purităţii şi calităţii produselor vegetale

Metodele de analize menţionate se aplică în mod diferenţiat în funcţie de produsele vegetale care pot fi: cunoscute, cum sînt cele utilizate în terapeutică *(Belladonnae radix et folium, Digitalis folium, Frangulae cortex,*

etc.) sau necunoscute, adică produse noi provenite de la plante încă nestudiate.

În cazul analizei unui produs vegetal cunoscut se efectuează numai determinările necesare pentru verificarea identităţii, stabilirea purităţii şi determinarea cantitativă a principiilor active.

Aplicarea integrală a metodologiei este necesară în cercetarea unui material vegetal nestudiat (provenit de la o plantă utilizată în medicina populară sau selecţionat pe baza studiilor de chemotaxonomie) sau incomplet studiat, în vederea valorificării în scop terapeutic.

5.1. Identificarea şi caracterizarea produselor vegetale

Aceste obiective se realizează prin aplicarea metodelor calitative de analiză (examene: macroscopice, microscopice şi chimice).

5.1.1. Examenul macroscopic

Prin acest examen, care reprezintă primul stadiu de investigare al produselor noi sau cunoscute, se urmăreşte stabilirea caracterelor morfologice observate cu ochiul liber sau la lupă şi cele organoleptice percepute prin miros şi gust. În acest mod sînt analizate întreaga varietate de produse vegetale a căror caracteristici sînt determinate de natura organelor din care sînt constituite, poziţia taxonomică a plantelor de la care provin şi de forma lor de prezentare: produse întregi *(in toto)*, fragmentate *(concissum)* sau pulverizate *(pulveratum)*.

Examenul macroscopic se efectuează în ordinea precizării următoarelor elemente:

Aspectul	Prin care se stabileşte: forma produsului (întreg sau fragmentat), aspectul exterior şi interior, particularităţile feţei superioare şi inferioare, consistenţa şi particularităţile la pipăit, iar la unele produse tipul secţiunii transversale şi raportul dintre ţesuturi (la lupă)
Dimensiunile	Se apreciază în: cm pentru majoritatea produselor (folosind rigla), mm pentru fructele şi seminţele mici (folosind hîrtia milimetrică), nm pentru celule, incluziuni celulare (granule de amidon, cristale etc., folosind micrometrul ocular sau obiectiv)
Culoarea	La exterior şi la interior, pe ambele feţe
Mirosul	Pe produsul ca atare, zdrobit între degete (frunze, flori), sau pulverizat
Gustul	Pe produsul ca atare sau pe decoct. (*Nu se înghite*, se elimină şi se clăteşte gura cu apă)

Detaliile tehnice pentru efectuarea acestui examen sînt prezentate în Tabelul 13.

Examinarea macroscopică

Organul vegetal	*Radix, Rhizoma Bulbus, Tuber*	*Cortex*	*Folium*	*Flos*	*Herba*	*Fructus*	*Semen*
ASPECT	Forma (întreg sau fragmentat) Decorticat sau nedecorticat Striat sau neted, cu sau fără cicatrice Fractura (fibroasă, netedă, granulară, spongioasă, făinoasă) Consistența Stabilirea organului Secțiune transversală: dispoziția fasciculului liberolemnos și raportul dintre țesuturi (la lupă)	Forma Mundată, nemundată Suprafața externă (striuri, lenticele, licheni) Suprafața internă Fractura Consistența Secțiunea transversală Raportul dintre țesuturi Prezența sau absența elementelor mecanice	*Material uscat* Subțiri sau coriace Pețiolate sau sesile Glabre sau pubescente (pe ambele fețe) *Material umectat* Forma Marginea Nervația (ramificată, paralelă, proeminentă sau invaginată, anastomozată sau nu)	*Material uscat* Izolate sau în inflorescențe (tipul) Stadiul de dezvoltare Complete sau incomplete Pubescența pieselor florale *Material umectat* Analiza florală (Particularitățile pieselor florale)	*Material uscat* Se va caracteriza fiecare organ separat (*Cauli, Folium, Flos, Fructus*) Aspectul, forma, suprafața și fractura tulpinii *Material umectat* Dispoziția frunzelor și florilor pe tulpină Secțiune transversală: dispoziția fasciculelor conducătoare, raportul dintre țesuturi (la lupă)	*Tipul* Forma (întreg, tăiat) Suprafața (striuri, coaste, pubescența, Consistența Secțiunea transversală Raportul dintre țesuturi (la lupă) Prezența și numărul semințelor	*Forma* Consistența Aspectul tegumentului (striuri, pubescența, hilul, rafeea) Secțiunea transversală și longitudinală (la lupă): raportul dintre tegument, endosperm și embrion
DIMENSIUNI	Lungime Grosime Diametru	Lungime Lățime Grosime	*Material umectat* (pentru frunze subțiri sau mici) *Material uscat* (frunze coriace) Lungime Lățime	*Material uscat* Inflorescențele *Meterial umectat* Diametrul florilor	Pentru fiecare organ se va aprecia separat (vezi „*Folium*" și „*Flos*")	Lungime Lățime Diametru	Pe hîrtie milimetrică (Lungime, Lățime)
CULOAREA	La exterior și la interior	Suprafața internă și externă	Pe fața superioară și inferioară	Caliciul Corola	Pentru fiecare organ separat	La exterior și interior	La exterior și interior
GUST MIROS	Se stabilește pe produs uscat (întreg ori pulverizat) sau pe decoct						

Material umectat: produsul se ține cîteva minute într-un vas cu apă caldă, apoi se întinde pe o placă de sticlă

Examenele macroscopice ale produselor vegetale întregi sînt de cele mai multe ori suficiente pentru determinarea identității acestora. Caracterele organoleptice oferă unele informații orientative asupra compoziției chimice a produselor analizate. Pentru produsele vegetale fragmentate sau pulverizate examenul macroscopic dă unele indicații care adeseori nu sînt suficiente identificării, în care caz investigarea se continuă prin examenul microscopic.

Culoarea galbenă, roșie, albastră, portocalie a florilor și fructelor presupune prezența pigmenților flavonoidici sau compușilor carotenoidici, culoarea portocalie la scoarțe și organe subterane indică prezența derivaților antrachinonici, culoarea brună la frunze, organe subterane, scoarțe și unele cotiledoane este explicată de conținutul în taninuri catehice a acestor produse.

Gustul amar al produselor se poate datora prezenței substanțelor amare, heterozidelor cardiotonice sau unor alcaloizi, gustul astringent taninurilor, gustul aromat uleiurilor volatile, rezinelor, iar cel dulce glucidelor.

5.1.2. Examenul microscopic

Acest examen ce reprezintă o fază mai avansată a analizei calitative a produselor vegetale, urmărește stabilirea țesuturilor și elementelor anatomice caracteristice ale secțiunilor și preparatelor clarificate din pulveri sau produse fragmentate.

Caracterele anatomice ale diferitelor organe de plantă servesc în unele cazuri și la precizarea poziției taxonomice a speciilor producătoare.

Un produs vegetal poate fi supus examenului microscopic în urma unei anumite prelucrări în vederea obținerii unor preparate ce pot fi analizate la microscop.

Preparatele microscopice se realizează prin metode diferite în funcție de natura, starea produsului (întreg, fragmentat sau pulverizat), după consistența și chiar compoziția sa chimică.

Obținerea preparatelor microscopice sub formă de secțiuni. Secționarea unui produs vegetal întreg sau fragmentat se face de obicei în plan transversal și dacă este nevoie în plan longitudinal (radiar sau tangențial).

Pentru secționarea produselor vegetale uscate și fragmentate convenabil, acestea se aduc la consistența necesară prin înmuierea în apă fierbinte (frunzele și florile) sau prin fierbere timp mai îndelungat (rădăcinile, scoarțele, tulpinile etc.). În cazul produselor cu mucilagii se folosește macerarea (24 ore) într-un amestec de alcool și glicerină.

Secțiunile se obțin cu ajutorul unui brici sau a unui microtom (produsul fiind inclus în parafină).

— *Secțiunile transversale* ale rădăcinilor și tulpinilor cu un diametru pînă la 1 cm pot să cuprindă întreaga suprafață, în cazul cînd sînt mai groase ele trebuie să fie alcătuite din fragmente care să conțină țesuturi și din zona centrală a produselor.

Dacă fragmentele ce trebuie secționate sînt subțiri cum sînt frunzele și unele scoarțe, sau sînt mici (fructe sau semințe), se includ între două fragmente de măduvă de soc secționată longitudinal.

Pentru obţinerea unei secţiuni transversale într-o frunză, se separă un fragment care să cuprindă nervura mediană şi o parte a mezofilului din apropierea peţiolului. Secţionarea se realizează printr-o mişcare uniformă a lamei briciului de la bază spre vîrf, fără opriri, pentru obţinerea de secţiuni subţiri şi de aceiaşi grosime.

Secţiunile obţinute se prind într-un cristalizator cu apă distilată, după care sînt clarificate şi apoi colorate.

Clarificarea se face în mod curent cu apa de Javel (R) timp de minimum 20 minute sau cu o soluţie de cloral hidrat 80% (R). Cu bune rezultate se poate folosi şi o soluţie de hidroxid de potasiu 5% (R). După spălarea repetată a secţiunilor clarificate acestea se colorează.

Colorarea secţiunilor se poate realiza prin mai multe procedee din care mai uzuale sînt următoarele :

a. *Colorarea cu floroglucină în mediu de acid clorhidric*

În secţiunile clarificate cu o soluţie de cloral hidrat 80% (R) şi apoi tratate cu cîteva picături dintr-o soluţie alcoolică de floroglucină (R) în mediu de acid clorhidric (R) pereţii lignificaţi ai celulelor se colorează în roşu. Pentru îndepărtarea acidului clorhidric, secţiunile sînt aduse în glicerină diluată (1 : 3), apoi montate în glicerină pe o lamă de microscop acoperite de o lamelă.

b. *Dubla colorare cu verde de iod şi carmin alaunat*

După spălarea secţiunilor cu apă distilată pentru înlăturarea urmelor de clor, se mai spală cu o soluţie de 1% acid acetic, apoi cu apă distilată după care sînt menţinute în alcool timp de 15—30 minute pentru eliminarea aerului.

Secţiunile astfel pregătite se menţin 1—2 minute într-o soluţie de verde de iod (R) apoi sînt spălate cu apă distilată în repetate rînduri, pînă cînd lichidul de spălare nu mai este colorat. În continuare secţiunile sînt ţinute 5—10 minute în soluţie de carmin alunat (R), după care se spală pînă la îndepărtarea urmelor de reactiv.

Secţiunile se examinează la microscop după includerea lor în apă, glicerină sau montate în masa gelatinoasă ori în balsam de Canada (pentru conservare un timp mai îndelungat).

În aceste condiţii secţiunile au ţesuturile sclerificate colorate în verde sau albastru verde, cuticula şi pereţii suberificaţi în galben-verzui sau brun de către verdele de iod, iar ţesuturile celulozice în roşu datorită carminului alunat.

Montarea secţiunilor în masa gelatinoasă şi în balsam de Canada. Masa gelatinoasă se obţine în modul următor : 2 g gelatină albă se lasă în contact cu 4 g apă pînă la completa absorbţie a apei. Se adaugă 10 g glicerină uşor încălzită şi se menţine pe baia de apă pînă se obţine o masă omogenă. Se completează apa evaporată şi se strecoară printr-un tifon. Prin răcire rezultă o masă solidă, gălbuie, translucidă.

În vederea obţinerii de preparate montate în masa gelatinoasă se separă, cu ajutorul unui ac spatulat, fragmente cubice cu latura de cca 5 mm. Se aduc pe cîte o lamă de microscop, care se depune pe o placă încălzită, lăsînd masa să se topească încet, evitînd fierberea. În gelatina fluidificată se aduc 1—2 secţiuni, care se acoperă cu o lamelă.

Balsamul de Canada este o oleo-rezină lichidă limpede, transparentă, de culoare galben-deschis sau galben-verzui, cu miros balsamic. Pentru montare, secţiunile sînt deshidratate cu grijă mai mult timp prin tratare cu alcool de 90°, apoi în două reprize cu alcool absolut. În continuare sînt ţinute în xilen, care nu trebuie să se tulbure, apoi, timp de cîteva minute în ulei de cuişoare *(Aetheroleum Caryophylii)* pentru clarificare.

Se aduce o picătură de balsam pe o lamă, se încălzeşte uşor, timp în care se elimină uleiul volatil. Rezina rămasă se dizolvă în xilen, benzen, cloroform sau eter, iar în soluţia rezultată se montează secţiunile.

c. *Examinarea în reactivul Steinmetz (R)*

Datorită compoziţiei complexe a acestui reactiv se realizează atît clarificarea ţesuturilor precum şi colorarea lor selectivă. Secţiunile obţinute, se aduc pe o lamă de microscop într-o picătură de reactiv. Se acoperă cu o lamelă şi după un timp de 5—10 minute se examinează la microscop. Secţiunile clarificate, datorită cloralului hidrat, alcoolului şi apei, pot fi studiate în bune condiţii. Cu ajutorul reactivului Steinmetz ţesuturile lignificate (vase de lemn, celule pietroase, fibre lignificate, sclerenchimuri) se colorează în galben, datorită prezenţei sulfatului de anilină ; Sudanul III din reactiv colorează în roşu sau portocaliu uleiul volatil, picăturile de ulei gras, rezinele, membranele cutinizate şi ceroase, latexul ; alaunul de fer amoniacal dă precipitate sau coloraţii cu taninurile sau compuşii fenolici ; iodul colorează amidonul în albastru-violaceu, oferind o bună observare a acestuia ; mucilagiile şi gumele din ţesuturi se identifică datorită aspectului sidefos sau sticlos determinat de alcool şi glicerină, iar cristalele de oxalat de calciu se identifică sub formă de cristale de sulfat de calciu datorită ionilor sulfat din reactiv.

În final, preparatul microscopic obţinut după una din tehnicile menţionate, se examinează cu ochiul liber şi la lupă deasupra unei surse de lumină şi se desenează schema secţiunii. În schemă, se urmăreşte redarea proporţiilor dintre ţesuturi, delimitate prin notări convenţionale. În general, schema trebuie să redea structura reală a produsului vegetal respectiv, încît acesta să poată fi recunoscut datorită particularităţilor care rezultă din dispoziţia şi succesiunea ţesuturilor, precum şi din prezenţa unor elemente anatomice caracteristice cum sînt cele mecanice, ţesuturile secretoare, incluziuni celulare etc. Observarea aspectului general al unei secţiuni conduce la precizarea organului ce constituie produsul vegetal analizat. După realizarea schemei, secţiunea se aduce la microscop, se alege o zonă caracteristică îngustă, de 3—4 celule, care se desenează în celule urmărindu-se succesiunea ţesuturilor cu particularităţile lor şi elementele anatomice caracteristice.

Deci, la interpretarea unei secţiuni trebuie să se ţină seama de elementele generale, cum sînt ţesuturile care alcătuiesc un anumit tip de organ şi de elemente particulare (caracteristice), prin care un produs poate fi deosebit de alte produse din aceiaşi categorie de organe.

Examenul microscopic al produselor vegetale pulverizate

Produsele vegetale se pulverizează prin zdrobire sau măcinare, urmată de omogenizare prin cernerea pulverii (sită cu 30 ochiuri pe cm^2).

Preparatul microscopic se obţine utilizîndu-se un reactiv sau o soluţie de clarificare a cărui alegere se face fie pentru clarificarea pulverii vegetale fie pentru obţinerea unor reacţii caracteristice compuşilor chimici ai pereţilor celulari sau a conţinutului celulelor.

Pe o lamă de microscop se aduc 2—3 picături din soluția de cloral hidrat (R), în care se presară pulverea vegetală luată cu un ac spatulat. Preparatul astfel obținut se încălzește ușor deasupra unei flăcări, pînă cînd se percepe un slab miros de reactiv, iar după răcire se acoperă cu o lamelă. Dacă încălzirea este necesar să se prelungească se mai adaugă 1—2 picături din soluția de cloral hidrat. Pentru punerea în evidență a elementelor lignificate, se adaugă preparatului, înainte de acoperire cu lamela, 1—2 picături de soluție de floroglucină în acid clorhidric (R).

La fel ca la examenul microscopic al secțiunilor, pulverile pot fi cercetate într-o varietate de soluții și reactivi, începînd cu apa și terminînd cu reactivul Steinmetz.

Examenul microscopic al unei pulveri vegetale are ca scop stabilirea organului din care este constituit produsul vegetal respectiv, prin identificarea elementelor anatomice dominante specifice organului și stabilirea celor caracteristice.

— *Examenul microscopic al produselor vegetale „concissum" clarificate*

Această metodă se utilizează în examenul microscopic al fragmentelor produselor vegetale provenite din organe vegetale subțiri (frunze, flori, herba).

Fragmente de produs vegetal de dimensiuni mici (Ø 5 mm) se aduc într-o eprubetă, se acoperă cu cîțiva ml de soluție de hidroxid de sodiu 5% sau 8% (R) și se fierb timp de 3—5 minute. După răcire se decantă lichidul alcalin apoi produsul se spală de mai multe ori cu apă distilată. Pe o lamă de sticlă se aduc fragmente de produs vegetal așezate cu fața superioară în sus, altele cu cea inferioară, parte din acestea fiind zdrobite cu ajutorul unui ac spatulat. Se acoperă cu 1—2 picături de apă, apoi cu o lamelă, apăsînd ușor cu degetul, după care se examinează la microscop. Clarificarea fragmentelor vegetale se poate realiza și cu ajutorul soluției 80% de cloral hidrat (R).

La examenul microscopic se pot observa elementele anatomice în secțiunea transversală și longitudinală (ca la pulveri). În cazul frunzelor se observă epidermele (forma celulelor, particularitățile cuticulei, dacă este prezentă, tipul stomatelor, prezența sau absența perilor tectori și glandulari, caracterele acestora cînd sînt prezenți, papilele etc.), țesuturile palisadic și lacunar cu particularitățile lor și mezofilul cu incluziuni, precum și țesuturile conducătoare. Dacă produsul clarificat este o floare este recomandabil să fie examinată fiecare piesă florală în parte. În acest caz sepalele și bracteele prezintă caractere foarte apropiate de cele întîlnite la examenul frunzelor. La petale se observă epidermele (forma celulelor, eventuala prezență de papile, peri tectori și glandulari, cuticula etc.), mezofilul și țesuturile conducătoare. Staminele și gineceul pot fi caracterizate prin endoteciu, polen, stigmatele papiloase, aspectul epidermelor.

Detaliile necesare pentru efectuarea examenului microscopic sînt cuprinse în tabelul 14.

În final este de subliniat încă odată faptul că examenul microscopic confirmă, în primul rînd, organul (stabilit prin examenul macroscopic) din care este format produsul vegetal, prin ansamblul elementelor anatomice ce îl alcătuiesc, iar în al doilea rînd, stabilește elementele anatomice particulare, prin care se poate caracteriza produsul.

TABELUL 14

Examinarea microscopică

Organul vegetal	*Radix, Rhizoma, Bulbus Tuber*	*Cortex*	*Folium*	*Flos*	*Herba*	*Fructus*	*Semen*
Secțiune transversală, longitudinal radiară, longitudinal tangențială	Structura-tipul Dispoziția lemnului și liberului Elemente caracteristice (amidon, inulină, cristale de oxalat de calciu, celule pietroase, fibre, țesuturi lignificate, aparat secretor, laticifere etc.)	Parenchim liberian cu sau fără raze medulare Parenchim cortical Suber Elemente caracteristice (fibre, celule pietroase, aparat secretor, cristale de oxalat de calciu, amidon, raze medulare, sclerenchim)	Structura limbului Tipul fasciculului conducător Natura periciclului Aparat secretor (pungi, canale, celule) Laticifere Peri tectori Peri glandulari Cristale de oxalat de calciu	Se efectuează numai în anumite cazuri	Pentru fiecare organ separat (vezi „*Folium*" „*Flos*" și „*Fructus*")	Structura pericarpului — elemente din epi-, mezo- și endocarp (țesut mecanic, pigmentar, canale secretoare, laticifere etc.) Pentru fructe cu semințe vezi „*Semen*,"	Structura tegumentelor (spermoderma, peri, elemente mecanice, țesut pigmentar) Substanțe de rezervă și incluziuni celulare Structura cotiledonatelor
Pulbere și preparat superficial (preparat *concissum* clarificat)	Fragmente de vase lemnoase Fragmente de parenchim de rezervă Elemente anatomice caracteristice (amidon, cristale de oxalat de calciu, celule pietroase, fibre, țesuturi lignificate, pungi, canale sau celule secretoare)	Țesuturi obișnuite (fragmente de parenchim liberian, parenchim cortical, suber) Elemente anatomice caracteristice (fibre simple sau însoțite de cristale, celule pietroase, cristale de oxalat de calciu, amidon, raze medulare, pungi secretoare)	Țesuturi obișnuite (fragmente de țesut clorofilian, vase spiralate, inelate, fragmente de epidermă) și elemente caracteristice (tipuri de stomate, cuticulă striată, peri tectori și glandulari, cristale de oxalat de calciu, fibre simple sau însoțite de idoblastre, canale și pungi secretoare, laticifere)	Țesuturi și elemente obișnuite (fragmente de țesuturi, papile, polen, vase lemnoase, fragmente de endoteciu, fragmente epidermice) Țesuturi și elemente caracteristice (peri tectori și glandulari, cuticula striată, cristale de oxalat de calciu, mici celule pietroase, polen, laticifere)	Pentru fiecare organ separat (vezi „*Folium*" „*Flores*" și „*Fructus*")	Țesuturi obișnuite (fragmente de epicarp, vase mici, fragmente de mezocarp cu ulei volatil, ulei gras, fragmente de endocarp) Țesuturi și elemente caracteristice (fibre, celule pietroase, peri, cristale de oxalat de calciu, amidon, celule cu pigmenți)	Țesuturi obișnuite (fragmente de endosperm cu ulei gras și aleuronă, fragmente de vase lemnoase mici, inelate sau reticulate) Țesuturi și elemente caracteristice (fragmente de țesut pigmentar, fibre, celule pietroase, cristale de oxalat de calciu, amidon)

Identificarea compuşilor chimici în ţesuturile produselor vegetale se poate realiza prin reacţii specifice de culoare sau precipitare. În acest scop se utilizează mai ales examenul histochimic şi microsublimarea.

5.1.3. Examenul chimic

Prin acest examen se pot identifica compuşii chimici dintr-un produs vegetal, direct în celulele ţesuturilor cu ajutorul unor reacţii specifice. Ţinînd seama de caracterul selectiv al acestor reacţii, examenul histochimic care se efectuează pe secţiuni (transversale sau longitudinale), mai rar pe pulveri vegetale, permite localizarea unor principii active în produsele studiate.

În vederea efectuării acestui examen, produsele vegetale sînt astfel pregătite încît să se asigure menţinerea compuşilor chimici în ţesuturi.

În general se aplică procedeul următor: fragmentele de produs vegetal se fierb într-o capsulă cu soluţie saturată de clorură de sodiu sau sulfat de sodiu, pînă la consistenţa necesară secţionării. Secţiunile obţinute se aduc pe o lamă de microscop sau într-un cristalizor, se acoperă cu reactivul necesar. După cîteva minute secţiunile se spală cu un solvent adecvat şi se examinează la microscop pentru observarea ţesuturilor şi celulelor în care substanţele active au fost localizate cu ajutorul reactivului utilizat.

Se reprezintă schema secţiunii şi desenul detaliat al celulelor în care a avut loc reacţia de localizare.

În cazul pulverilor acestea pot fi tratate pe o lamă de microscop cu cîteva picături de reactiv. Urmează spălarea ca în cazul secţiunilor.

Reactivii utilizaţi în examenul histochimic sînt foarte variaţi. Ei pot fi reactivi pentru identificarea unei singure substanţe sau reactivi pentru identificarea unui număr mare de substanţe, de exemplu reactivul Steinmetz (R).

În tabelul 15 sînt prezentate unele substanţe chimice care pot fi identificate pe această cale cu ajutorul unor reactivi de culoare.

Microsublimarea este o metodă de separare a unor compuşi naturali din produsele vegetale. Această metodă se poate aplica numai în cazul substanţelor care au proprietatea să treacă sub formă de vapori, prin încălzire şi apoi să cristalizeze (sublimeze) pe o suprafaţă rece.

Tehnica de lucru folosită este următoarea: pe o lamă de microscop situată pe o sită de azbest, aşezată pe un trepied, se aduce cca. 0,10 g produs vegetal pulverizat. La unul din capetele lamei se pune o baghetă de sticlă lungă de 5—6 cm şi diametrul de 5 mm pe care se sprijină o altă lamă de microscop. Pe lama superioară (înclinată) se aduce un tampon de vată îmbibat cu apă, care are rol de refrigerent. Se încălzeşte sistemul cu ajutorul unui bec de gaz la flacără mică, situată la cca 10 cm de sita de azbest. În aceste condiţii anumite substanţe din produsul vegetal pot sublima pe lama superioară, în dreptul tamponului de vată, unde apare un sublimat, de obicei, sub formă de cristale.

În analiza sublimatului se va preciza aspectul, culoarea, sistemul de cristalizare, apoi solubilitatea, eventual fluorescenţa în U.V., punctul de topire, după care se trece la reacţii de identificare.

TABELUL 15

Reactivii de culoare utilizaţi pentru identificarea unor grupe de compuşi din produse vegetale

Substanţele urmărite	Reactivul folosit	Culoarea obţinută
Uleiuri volatile, substanţe grase, atexuri, răşini	Soluţie de Sudan III (R) Tinctură Alkannae (R) Reacţiv Steinmetz (R)	roşie
Taninuri	Soluţie de $FeCl_3$ 1% sau Reacţiv Steinmetz (R)	albastru sau verde
Alcaloizi	Reactiv Bourchardt Reactiv Steinmetz (R)	precipitat brun
Hidroxi-metil-antrachinone	Soluţie de NH_4OH 5% sau NaOH, KOH (R)	roşie
Flavone	Soluţie hidroxid de sodiu 5%	galbenă
Mucilagii	Soluţie hematoxilină (R) sau albastru de toluidină (R)	roşu-violet albastru
Lignină (vase, fibre etc.)	Reactiv Steinmetz (R)	galbenă

Prin microsublimare pot fi identificate principiile active înscrise în tabelul 16.

TABELUL 16

Reactivii de culoare folosiţi pentru identificarea unor principii activi din produse vegetale

Substanţa sublimată (aspect)	Reactivi folosiţi	Culoarea obţinută
Atropina (cristale aciculare, incolore)	reacţia Vitali	violetă
Berberina (mase cristaline galbene)	dizolvate în acetonă	cristale verzi
Borneol	dizolvat în benzen + acid ferician ic	cristalizează
Cumarina	reacţia Feigl	violetă
Cafeina (cristale aciculare, incolore)	reacţia murexidului	roşie
Emodina (cristale aciculare, galben-portocalii)	în mediu alcalin	roşie
Gentizina (cristale galbene)	în mediu alcalin	galbenă
Hidrochinona (cristale incolore)	+ 1 pic. soluţie $FeCl_3$ 1% (R)	cristale brune
Heleniena (cristale aciculare, portocalii)	+ vanilină sulfurică (R)	roşu-violet
Santonina (cristale lamelare, incolore)	+ soluţie de metoxid de sodiu	roşie
Stricnina (mase cristaline, incolore)	cu H_2SO_4 şi soluţie de bicromat de potasiu	albastru-violet

5.1.4. Analiza chimică calitativă a produselor vegetale

Examenul chimic calitativ al compuşilor extraşi cu solvenţi

Stabilirea compoziţiei chimice a unei specii vegetale nestudiate se poate realiza cu ajutorul analizei chimice calitative originale, folosind extracţia cu diferiţi solvenţi.

Separarea principalelor grupe de compuşi naturali (principii active) se face prin extracţia succesivă şi selectivă a produsului vegetal cu solvenţi de polarităţi diferite. În primul rînd produsul vegetal este extras cu un solvent nepolar: eter etilic, eter de petrol, benzen, hexan, cloroform etc., apoi cu un solvent polar ca etanol, metanol şi în cele din urmă cu apă. Se obţin următoarele 3 extracte:

A. Extractul eteric.
B. Extractul alcoolic.
C. Extractul apos.

În extractul eteric se găsesc compuşi chimici lipofili, iar în celelalte 2 extracte, compuşi chimici hidrofili.

Pentru identificarea compuşilor chimici din cele 3 extracte, acestea sînt analizate separat, folosind metode corespunzătoare proprietăţilor fizico-chimice ale fiecărui grup de principii active.

Modul de lucru:

A. Extractul eteric

10–20 g produs vegetal pulverizat (V) se extrag cu eter etilic într-un aparat cu extracţie continuă (tip Soxhlet) sau prin agitare mecanică ori manuală, în repetate rînduri, la temperatura mediului ambiant, într-un vas adecvat, pînă ce soluţia eterică nu mai lasă reziduu prin evaporare.

Extractele eterice reunite şi filtrate se concentrează la 50 ml într-un aparat de distilare.

Acest extract conţine compuşii chimici liposolubili:

— uleiuri volatile
— substanţe grase
— steroli, triterpene
— carotenoide
— acizi graşi, acizi rezinici
— alcaloizi baze
— agliconi flavonici
— agliconi ai antracenozidelor (emodine, emodoli)
— cumarine şi
— clorofilă

Identificarea acestor compuşi chimici se face după următorul mers de analiză:

Identificarea uleiurilor volatile şi a substanţelor grase

a) *Identificarea uleiurilor volatile*

20 ml extract eteric se aduc într-un aparat adecvat şi se distilă la sec. Dacă reziduul obţinut are un miros plăcut, aromat, uleiul volatil se extrage cu cantităţi mici de alcool, prin eluţii repetate. În cazul în care prin concentrarea soluţiilor alcoolice se obţine un reziduu cu miros aromat, produsul vegetal analizat poate conţine ulei volatil.

Confirmarea prezenţei uleiului volatil.

10–50 g produs vegetal uscat şi mărunţit se antrenează cu vapori de apă sau se distilă cu apă într-un aparat tip Neo-Clevenger (prevăzut de farmacopee). Uleiul volatil astfel obţinut poate fi caracterizat organoleptic (aspect, culoare, miros) şi fizico-chimic (densitate, indice de refracţie, putere rotatorie, indice de acetil etc.).

În cazul studiului produselor vegetale cu uleiuri volatile este indicată extracţia acestora şi din materialul vegetal proaspăt recoltat pentru a aprecia calitatea uleiului obţinut şi randamentul faţă de cel din produsul uscat.

Pentru determinările calitative şi cantitative ale constituenţilor acestor uleiuri se utilizează frecvent cromatografia pe strat subţire, dar mai ales cromatografia în faza gazoasă.

În extractul alcoolic, pe lîngă ulei volatil, se mai pot găsi alcaloizi baze şi diverşi agliconi liberi.

Pentru identificarea acestor compuşi se folosesc metodele prevăzute în mersul analitic al extractului eteric prezentat în continuare.

b) *Substanţele grase* se găsesc în reziduul extractului eteric după extracţia uleiului volatil cu etanol.

Identificarea compuşilor din substanţele grase se face astfel: reziduul se tratează cu 10 ml soluţie alcoolică 0,5 N de hidroxid de potasiu (R) şi se fierbe la reflux pe baia de apă pînă ce la suprafaţă nu se mai observă picături de ulei (1–2 ore). Se distilă alcoolul, iar reziduul se dizolvă în 15–20 ml apă distilată fierbinte, care se aduce într-o pîlnie de separare. Balonul se spală de mai multe ori cu cantităţi mici de apă distilată fierbinte care se aduc în aceeaşi pîlnie de separare. După răcirea balonului se spală de 2 ori cu eter. Soluţiile eterice se aduc în pîlnia de separare peste soluţia apoasă răcită şi se agită pentru extragerea compuşilor insaponifiabili. Extracţia se repetă de 2 ori cu cîte 8 ml eter. Extractele eterice reunite se deshidratează cu sulfat de sodiu anhidru.

În extractul eteric deshidratat (b_1) se pot identifica: steroli, triterpene şi carotenoide.

În pîlnia de separare rămîne soluţia apoasă alcalină (b_2), care conţine sărurile de potasiu ale acizilor graşi superiori, flavonelor şi antrachinonelor (ultimele două componente pot colora soluţia alcalină în galben — flavone sau în roşu — derivaţi antrachinonici).

Identificarea sterolilor şi triterpenelor

3–10 ml extract eteric (b_1) se evaporă într-o capsulă de porţelan pe baie de apă (la nişă). Reziduul se dizolvă în 0,5 ml cloroform, apoi se adaugă 0,5 ml anhidridă acetică. Soluţia rezultată se trece într-o eprubetă uscată, după care cu ajutorul unei pipete se aduce la fundul eprubetei, 1–2 ml acid sulfuric conc. (R).

La zona de contact a celor două lichide apare un inel roşu-brun sau violet, iar stratul superior se colorează, după 5–10 min., în verde-albastru sau violet, dacă sînt prezenţi sterolii sau triterpenele (reacţia Liebermann-Burchard).

În cazul în care soluţia rezultată prin dizolvarea reziduului (în cloroform şi anhidridă acetică) este de culoare verde (clorofilă), se împarte

în două eprubete. Una din eprubete se folosește pentru efectuarea reacției, iar cealaltă ca martor de culoare.

Identificarea carotenoidelor

3—10 ml extract eteric (b_1) se evaporă într-o capsulă de porțelan pe baie de apă (la nișă). Reziduul se tratează cu 2—3 picături de reactiv Carr—Price (R). Pigmenții carotenoidici dau cu acest reactiv o culoare albastră care trece în roșu. Cu acid sulfuric conc. (R) carotenoidele se colorează în albastru intens sau verde-albastru.

Identificarea prin CSS (v. carotinoide generalități).

Identificarea acizilor grași

Soluția apoasă alcalină (b_2) din pîlnia de separare se tratează cu acid clorhidric conc. (R) pînă la pH = 3—4. Soluția apoasă acidă devine opalescentă datorită acizilor grași care se extrag prin agitare repetată cu eter etilic sau de petrol (3×25 ml). Extractele eterice reunite se deshidratează cu sulfat de sodiu anhidru. Dacă prin concentrarea extractului eteric (într-un aparat de distilare) se obține un reziduu onctuos, sînt prezenți acizii grași.

Pentru identificarea acestor acizi se poate folosi cromatografia pe hîrtie sau cromatografia pe strat subțire.

Identificarea acizilor rezinici

Dacă prin acidularea soluției apoase alcaline care a fost epuizată de substanțele insaponifiabile apare un precipitat, o mică porțiune din acest precipitat se dizolvă în eter de petrol (10 ml) și se încearcă prezența acizilor rezinici. Soluția eterică se agită într-o eprubetă cu 5 ml soluție 1% de acetat de cupru. Dacă sînt prezenți acizii rezinici, stratul eteric se colorează în albastru-verde pînă la albastru datorită rezinaților de cupru (reacția Hirschsohn). Reacția se poate executa și direct, utilizînd 5—10 ml extract eteric inițial (A), care se evaporă și reziduul se extrage de două ori cu cîte 5 ml eter de petrol. După filtrarea soluției se efectuează reacția Hirschsohn ca mai sus.

Extractul eteric inițial rămas (30 ml) se folosește pentru identificarea : bazelor alcaloidice, agliconilor liberi, sterolilor, triterpenelor și pigmenților carotenoidici.

Identificarea alcaloizilor baze

10 ml extract eteric se evaporă într-o capsulă de porțelan pe baia de apă. Reziduul se dizolvă în 1,5 ml acid clorhidric 2% prin amestecare cu o mică baghetă de sticlă la cald (pe baia de apă). Soluția decantată sau filtrată se împarte în trei eprubete, în volume egale. La una din probe (eprubete) se adaugă 2—3 picături de reactiv Mayer (R). La a doua probă (eprubetă) se adaugă 2—3 picături de reactiv Bertrand (R). Ultima eprubetă servește ca probă martor.

Dacă probele tratate cu reactivi dau precipitate evidente (de culoare alb-gălbuie), alcaloizii sînt prezenți.

Identificarea agliconilor flavonici

3—5 ml extract eteric se evaporă într-o capsulă de porțelan pe baia de apă. Reziduul se dizolvă în 1—2 ml metanol 50° la cald (pe baia de apă). Soluția de culoare galbenă se aduce într-o eprubetă, se adaugă

puțină pulvere sau 2—3 bucăți de span de magneziu și 10 picături de acid clorhidric conc. (R).

Apariția unei colorații roșii-portocalii indică prezența agliconilor flavonici (reacția Shibata sau reacția cianidolului). Identificarea prin CSS (v. flavone generalități).

Identificarea emodolilor (agliconii antracenozidelor)

3 ml extract eteric se aduc într-o eprubetă, se adaugă 1 ml hidroxid de sodiu 10% (R) și se agită. Dacă soluția alcalină se colorează în roșu-vișiniu sînt prezenți derivații antrachinonici (emodolii) liberi sub formă oxidată (reacția Bontrager). Identificarea diverșilor derivați antrachinonici se face prin CSS (v. antracenozide generalități).

Identificarea cumarinelor

3 ml extract eteric se evaporă într-o capsulă de porțelan pe baia de apă. Reziduul se dizolvă în 2 ml apă distilată fierbinte. După răcire, soluția se împarte în 2 eprubete. Una din eprubete servește ca probă martor. În cealaltă eprubetă se adaugă 0,5 ml amoniac 10% (R). Ambele eprubete se examinează la lumina ultravioletă filtrată.

Apariția unei fluorescențe (albastră-verzuie sau violetă) mai intensă în proba alcalinizată confirmă prezența cumarinelor.

Verificarea se face prin reacția Feigl (vezi identificarea cumarinelor în extractul B).

Identificarea sterolilor, triterpenelor și carotenoidelor din produsul vegetal se face prin reacțiile descrise anterior.

Înlăturarea pigmenților clorofilieni din extractul eteric se poate realiza prin trecerea acestuia printr-o coloană cu adsorbant (silicagel, oxid de aluminiu etc.).

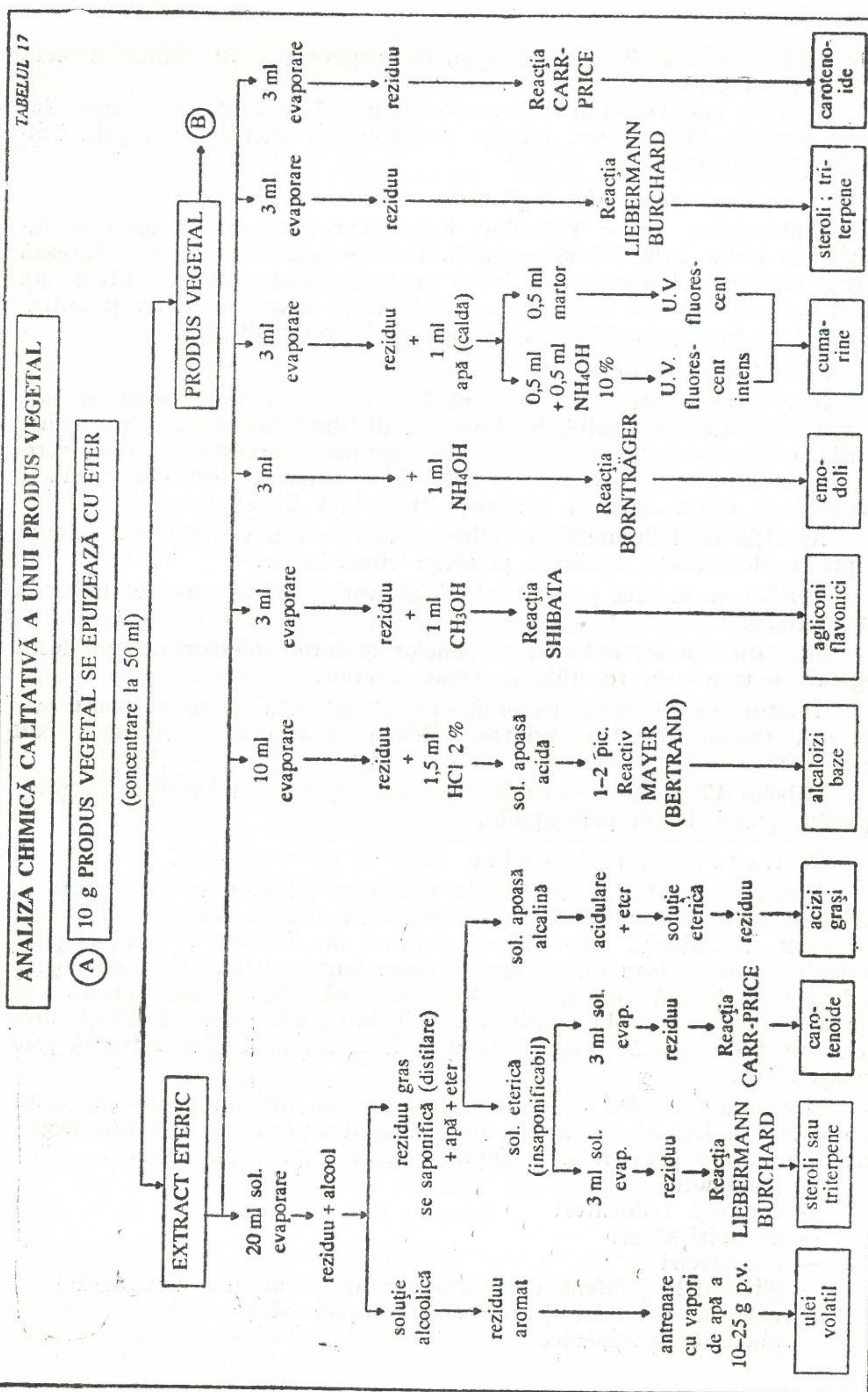
Tabelul 17 prezintă schematic mersul separării și identificării principalelor grupe de compuși lipofili.

B. Extractul alcoolic

Produsul vegetal rămas de la extracția cu eter, se aduce într-un vas conic de capacitate potrivită sau într-un balon prevăzut cu refrigerent ascendent. Se adaugă 100—150 ml metanol sau etanol, se pune în gîtul balonului o pîlnie (sau un refrigerent ascendent la balon) și se extrage la cald pe baia de apă timp de 20—40 min. Dacă este necesar, extracția se repetă. Extractul alcoolic se filtrează prin hîrtie într-un vas potrivit. Produsul vegetal se spală cu cantități mici de alcool cald și se filtrează prin același filtru.

Extractul alcoolic obținut se concentrează într-un aparat de distilare la 50 ml. Etanolul și metanolul extrag din produsele vegetale degresate importante grupuri de compuși naturali (principii active) :

- polifenoli
- compuși reducători
- alcaloizi săruri
- aminoacizi
- glicozidele polifenolice (antracenozide, cumarine, flavonoide)
- glicozide sterolice (cardiotonice, saponozide)
- glicozide triterpenice



Rezultate foarte bune se obțin și prin extracția cu alcool diluat (70–80°).

Principiile active extrase se identifică cu ajutorul unor reacții specifice din extractul alcoolic ca atare sau din extractul alcoolic în prealabil hidrolizat.

1) *Reacții efectuate în extractul alcoolic*

Identificarea taninurilor

1 ml extract alcoolic adus într-o eprubetă, se diluează cu 2 ml apă distilată și se adaugă 2–3 pic. de clorură ferică 1% (R) diluată 1/10.

Apariția unei colorații albastre-negricioase indică prezența taninurilor galice, iar o colorație verde-închisă atestă prezența taninurilor catechice.

În cazul unui amestec de taninuri galice și taninuri catechice se recurge la separarea lor cu ajutorul reactivului Styassny (R).

10 ml extract apos se fierbe la reflux cu 3 ml reactiv Styassny (R) timp de 30 minute. În aceste condiții taninurile catehice se condensează, se depune un precipitat roșu care se separă prin filtrare. În soluția filtrată, după neutralizare cu acetat de sodiu în exces, se adaugă soluție de clorură ferică diluată (2–3 picături). Apariția unei colorații albastre confirmă prezența taninurilor galice.

Identificarea compușilor reducători: 1 ml extract alcoolic se aduce într-o eprubetă, se diluează cu 2 ml apă distilată, se adaugă 1 ml soluție Fehling (I+II) (R) și se încălzește la fierbere.

Apariția la fundul eprubetei a unui precipitat roșu cărămiziu (oxidul cupros) indică prezența compușilor reducători.

Identificarea alcaloizilor săruri: 15 ml extract alcoolic se evaporă într-o capsulă pe baia de apă (sau baie de nisip). Reziduul se dizolvă în 5–10 ml de acid clorhidric 2% (R), prin amestecare cu o baghetă de sticlă, la cald (pe baia de apă). Soluția acidă decantată sau filtrată se aduce într-o pîlnie mică de separare și se adaugă amoniac conc. (pH: 8–10). Soluția alcalină se extrage cu eter sau cloroform (3 × 8 ml).

Extractul eteric sau cloroformic spălat cu apă distilată (în pîlnie de separare) se separă, se anhidrizează (sulfat de sodiu anhidru) și se evaporă într-o capsulă pe baie de apă (la nișă). Reziduul se dizolvă în 1,5 ml acid clorhidric 2%. Soluția acidă decantată se împarte în 3 eprubete, în volume egale. La una din probe se adaugă 2–3 pic. reactiv Mayer (R). La altă probă se adaugă 2–3 pic. reactiv Bertrand (R), iar a treia eprubetă servește ca probă martor.

Dacă probele tratate cu reactivi dau precipitate (alb-gălbui) alcaloizii sînt prezenți în produsul vegetal analizat. Identificare prin CSS (v. alcaloizi generalități).

Identificarea bazelor alcaloidice cuaternare și a aminelor oxidate

Soluția apoasă alcalină rămasă după extracția alcaloizilor cu eter sau cloroform se acidulează cu acid clorhdric conc. la pH = 3, se filtrează după care se efectuează reacțiile de precipitare cu reactivii Mayer (R) și Bertrand (R) ca mai sus. Apariția unui precipitat indică prezența bazelor alcaloidice cuaternare sau aminelor oxidate.

Avînd în vedere importanța terapeutică a alcaloizilor, precum și procedeele curente de extracție (cu soluții hidroalcoolice de concentrații di-

ferite), pentru a preîntîmpina erori la identificarea acestor principii active se poate proceda în modul următor:

20 g produs vegetal degresat, se extrage cu o soluție hidroalcoolică utilizînd tehnica de lucru descrisă la obținerea extractului alcoolic (B).

Dacă se folosește extracția cu alcool de 80%, extractele hidroalcoolice obținute se concentrează la o consistență siruposă. Se acidulează cu acid clorhidric 2% (R) (10 ml) prin amestecare la cald cu o baghetă de sticlă. După răcire se adaugă clorură de sodiu (0,5 g) și se amestecă. Soluția se filtrează prin hîrtie de filtru, apoi se spală filtrul cu 2—3 ml acid clorhidric 2% (R). Din extractul acid apos se iau probe de 1 ml și se fac reacțiile cu reactiv Mayer și reactiv Bertrand.

Apariția unor precipitate abundente poate indica prezența alcaloizilor, baze alcaloidice cuaternare și aminelor oxidate.

Pentru confirmarea prezenței alcaloizilor extractul acid apos rămas se aduce într-o pîlnie de separare. Se adaugă amoniac conc. (R) (pH: 8—10) după care se agită cu cantități mici de eter sau cloroform. Se separă cele două soluții: extractul eteric sau cloroformic și soluția apoasă alcalină.

În extractul eteric sau cloroformic se identifică alcaloizii după procedeul descris anterior, iar în soluția apoasă alcalină după acidulare se identifică bazele alcaloidice cuaternare și aminele oxidate.

Identificarea bazelor alcaloidice cuaternare prin CSS: adsorbant: silicagel G. Merck; faza mobilă (developant): n-propanol-amoniac-apă (4 : 2 : 1 v/v); revelare: Dragendorff (R)-pulverizare.

Identificarea aminoacizilor. 5 ml extract se evaporă într-o capsulă la sec. Reziduul se reia cu 1,5 ml apă la cald, se filtrează într-o eprubetă și se adaugă 10 pic. soluție acetonică de ninhidrină 1%. Se încălzește într-o baie de apă la fierbere 20—25 minute.

Apariția unei culori violete sau albastru-violet indică prezența aminoacizilor.

Identificarea aminoacizilor prin CSS: adsorbant: silicagel; faza mobilă: n-butanol-acid acetic-apă (40 : 10 : 50 v/v); revelare: soluție acetonică de ninhidrină 1% — pulverizare.

2) *Reacții efectuate în extractul alcoolic hidrolizat*

25 ml extract alcoolic se aduce într-un balon cu refrigerent ascendent și i se adaugă 15 ml acid clorhidric 10% (R), apoi se fierbe la reflux timp de 30 minute. Se distilă alcoolul într-un aparat adecvat. Soluția apoasă acidă care adeseori devine opalescentă, se aduce într-o pîlnie de separare și se agită repetat cu eter (3 × 15 ml).

Prin separare rezultă: a) extractul eteric care se deshidratează cu sulfat de sodiu anhidru (R) și b) soluția apoasă acidă.

a) *Extractul eteric (40 ml)*

În acest extract se pot identifica următoarele grupe de principii active: antracenozide, cumarine, glicozide sterolice și triterpenice, prin reacții caracteristice agliconilor obținuți prin hidroliză.

Identificarea antracenozidelor: 3 ml extract eteric se aduce într-o eprubetă, se adaugă 1 ml amoniac 25% (R) și se agită. Dacă soluția alcalină se colorează în roșu-vișiniu sînt prezenți emodolii (agliconii antracenozidelor).

Identificarea cumarinelor. 5 ml extract eteric se evaporă într-o capsulă de porțelan pe baia de apă (la nișă). Reziduul se dizolvă în 2 ml apă distilată fierbinte. După răcire soluția se împarte în 2 eprubete. Una din eprubete servește ca probă martor. În cealaltă eprubetă se adaugă 0,5 ml soluție de amoniac diluat (R). Ambele eprubete se examinează la lumina ultraviolet filtrată.

Apariția unei fluorescențe (albastră, verde sau violetă) mai intensă la soluția alcalinizată indică prezența cumarinelor.

Prin reacția Feigl-Frehden-Anger se poate pune în evidență lactona hexaatomică din structura cumarinelor astfel: extractele apoase cercetate la U.V. se aduc într-o capsulă, se adaugă clorhidrat de hidroxilamină (3—5 picături soluție 0,5 N) și hidroxid de potasiu 10% (R) pînă la pH = 8—9. Se concentrează pe baie de nisip. Reziduul se tratează cu acid clorhidric 10% (R) pînă la pH = 3—4 și cu 1—2 pic. de soluție 3% clorură ferică (R).

Prezența derivaților lactonici determină apariția unei colorații violetă-fugace.

Identificarea glicozidelor sterolice (cardiotonice, saponine)

Heterozidele cardiotonice. Pentru identificarea nucleului sterolic se face reacția Liebermann-Burchard descrisă la extractul eteric.

Pentru identificarea lactonei pentaatomice nesaturate caracteristică glicozidelor cardenolidice se efectuează reacția Kedde:

10 ml extract eteric se evaporă într-o capsulă pe baia de apă. Reziduul se dizolvă în 1—2 ml metanol, se adaugă 1—2 ml soluție alcoolică de hidroxid de potasiu 1N și 3—4 pic. de soluție 1% de acid 3,5-dinitrobenzoic (R). Prin încălzire se obține o colorație violetă fugace.

În același scop se poate folosi reactivul Baljet (2,4,5-trinitrofenol în mediu alcalin), reactivul Legal (sodium nitroprusiat în mediu alcalin), reactivul Raymond (m-dinitrobenzen în mediu alcalin) care dau reacții de culoare.

Pentru partea glucidică se poate efectua reacția Keller-Kiliani (clorura ferică-acid acetic-acid sulfuric), reacția Pesez (xanthydrol), care sînt caracteristice 2-dezoxiozelor.

Identificarea prin CSS (v. heterozide cardiotonice generalități).

Identificarea saponinelor sterolice și triterpenice. Pentru nucleul sterolic (triterpenic) se face reacția Liebermann-Burchard. În continuare se poate face testul Salkowski (cu acid sulfuric) pentru sterolii nesaturați. Apariția unei colorații roșie-vișinie la limita celor două lichide (inel) indică prezența sterolilor nesaturați.

Identificarea saponinelor se face prin proba de spumificare și proba de hemoliză, folosind soluția apoasă a reziduului extractului alcoolic nehidrolizat (vezi extractul apos).

Identificarea flavonozidelor. 5 ml extract eteric se evaporă într-o capsulă de porțelan pe baia de apă. Reziduul se dizolvă în 2 ml metanol 50°, la cald. Soluția de culoare galbenă se aduce într-o eprubetă, se adaugă puțină pulvere sau 2—3 bucăți de span de magneziu și 10 pic. de acid clorhidric conc. (R) (reacția Shibata). Apariția unei colorații roșii sau portocalii indică prezența agliconilor flavonozidelor. Culoarea roșie este caracteristică flavonolilor, iar culoarea portocalie flavonelor.

Identificarea flavonozidelor se poate face şi în extractul alcoolic nehidrolizat : se evaporă extractul (3 ml) într-o capsulă pe baia de apă. Dacă reziduul este verde, se triturează de mai multe ori cu eter de petrol (3 × × 12 ml) pentru extragerea clorofilei şi rezinelor.

Reziduul astfel purificat se dizolvă în alcool metilic 50° (2 ml) şi se face reacţia Shibata.

Identificarea proantocianidolilor (leucoantocianilor). Într-o probă de 5 ml extract alcoolic 80% se adaugă acid clorhidric conc. (R) (0,5 ml) şi se încălzeşte 5 minute. Dacă apare o culoare roşie-violet sînt prezenţi proantocianidolii (leucoantocianii).

b) *Soluţia apoasă acidă*

Identificarea antocianozidelor. Dacă soluţia acidă are culoarea roşie, care la pH 7 trece în violet, iar în mediul alcalin în albastru sau verde, sînt prezente antocianozidele.

Tabelul 18 prezintă schematic mersul separării şi identificării principalelor grupe de compuşi naturali din extractul alcoolic.

C. Extractul apos

Produsul vegetal rămas de la extracţia cu alcool, este uscat şi extras cu apă distilată (50–100 ml) la cald, 15–20 minute. Extractul apos filtrat se concentrează la 50 ml.

Apa extrage din produsele vegetale următorii compuşi chimici :
— glucide (oze, polioze, poliuronide)
— glicozide (heterozide)
— taninuri
— substanţe proteice
— alcaloizi săruri etc.

În general, în cazul cînd extracţia cu etanol sau metanol a produsului vegetal a fost totală, în extractul apos nu mai pot fi identificaţi aceiaşi compuşi chimici.

Extracţia cu apă este preferată în cazul produselor verzi, deoarece nu extrage clorofila.

Principiile active extrase se identifică prin reacţii specifice, folosind extractul apos ca atare şi extractul apos hidrolizat.

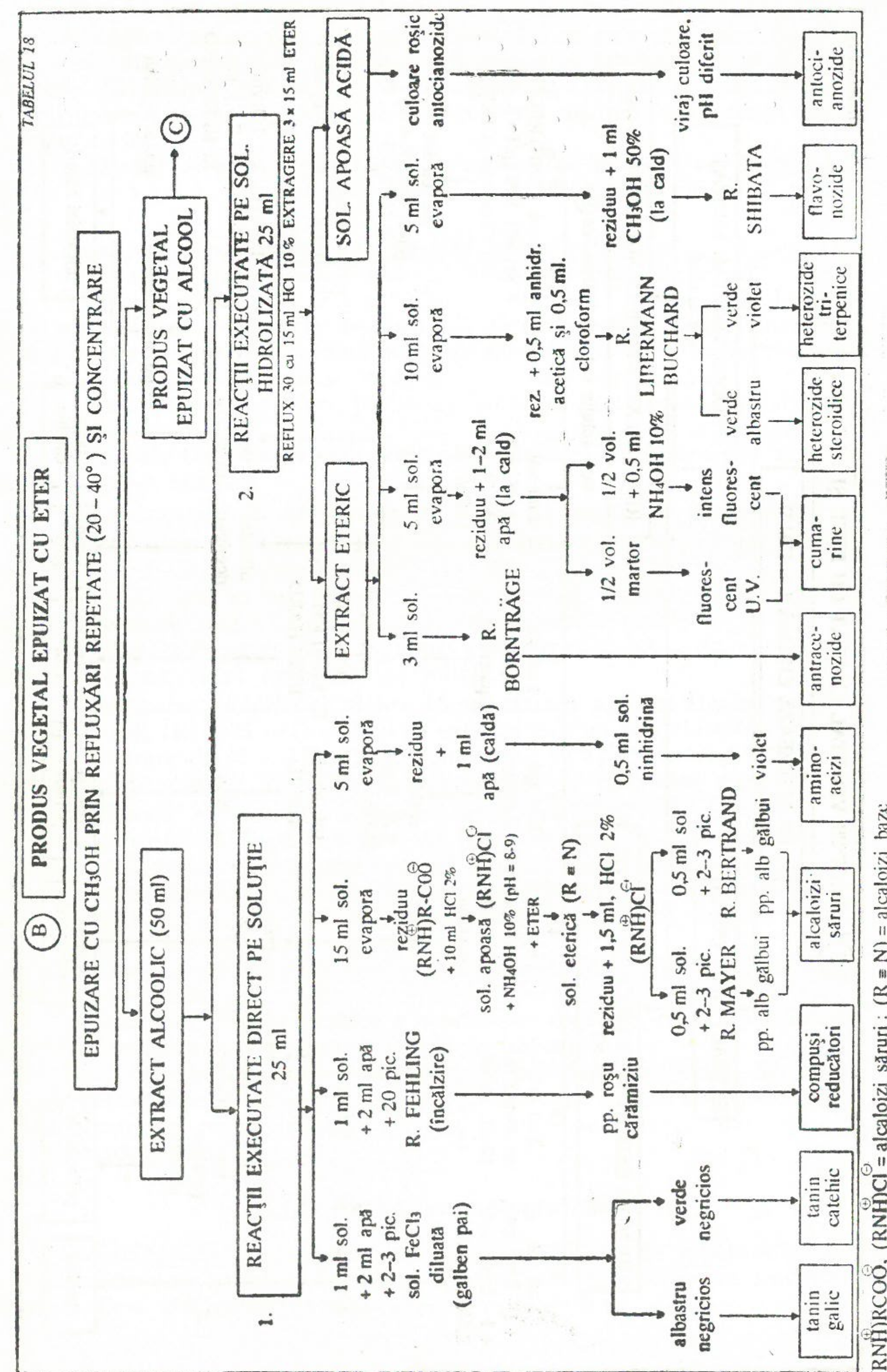
1) *Reacţii efectuate în extractul apos*

Identificarea poliuronidelor (mucilagii, pectine şi gume) 2 ml extract apos se toarnă în fir subţire într-o eprubetă cu 10 ml alcool sau acetonă. Dacă se formează un precipitat voluminos (floconos), acesta se separă prin filtrare sau centrifugare. Se spală cu alcool sau acetonă şi se colorează cu un reactiv specific (hematoxilină, albastru de toluidină (R) etc.). Colorarea precipitatului în violet sau albastru indică prezenţa mucilagiilor (care sînt foarte răspîndite).

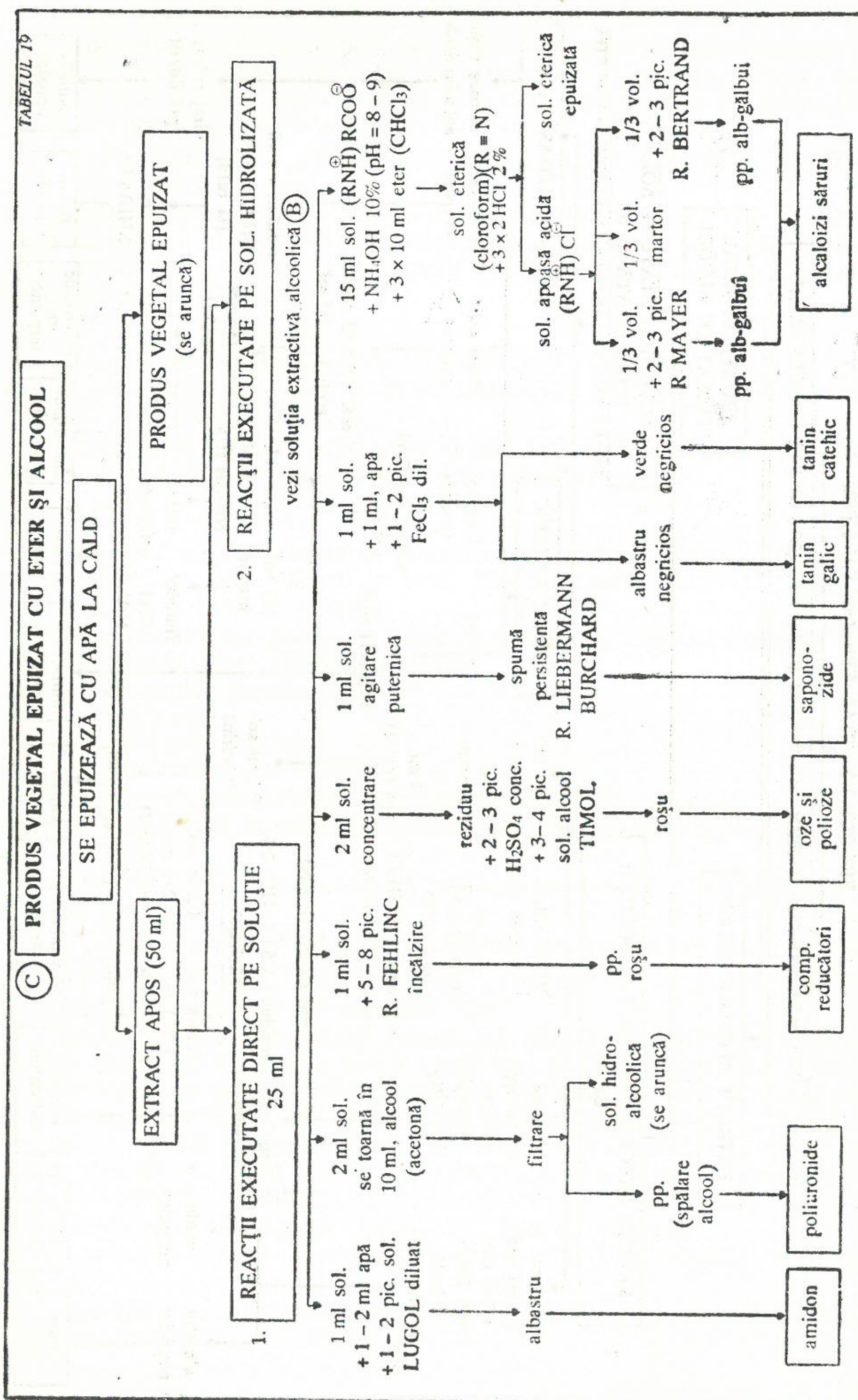
Identificarea compuşilor reducători. Într-o eprubetă se aduc 1 ml extract apos, se adaugă 1 ml soluţie Fehling (I + II) (R) şi se încălzeşte la fierbere.

Apariţia pe fundul eprubetei a unui precipitat roşu cărămiziu atestă prezenţa compuşilor reducători.

TABELUL 18



(RNH)RCOO, (RNH)Cl = alcaloizi săruri ; (R ≡ N) = alcaloizi baze



Identificarea unor glucide (oze şi polioze). 2 ml extract apos se evaporă într-o capsulă de porţelan. Reziduul se tratează cu 2—3 pic. de acid sulfuric conc. (R). După un repaus de 3—4 minute, se adaugă 3—4 pic. de soluţie saturată de timol (R). Apariţia unei coloraţii roşii indică prezenţa ozelor sau poliozelor.

1 ml extract apos obţinut prin decantare se tratează cu reactiv Lugol (R) (1—3 pic.). Apariţia unei coloraţii albastre, atestă prezenţa amidonului.

Identificarea saponinelor (saponozidelor)

a) Reacţia Liebermann-Burchard (vezi extractul eteric A).

b) Test spumă : 1 ml extract apos se diluează cu 9 ml apă. 4 ml extract apos diluat, se aduce într-o eprubetă (Ø 1,5 cm) şi se agită 15 secunde. Formarea unei coloane de spumă înaltă de minimum 1 cm şi persistentă minimum 15 minute, ne indică prezumtiv prezenţa saponinelor.

c) În continuare se face proba de hemoliză prin metoda gelatin-sînge (R).

Dacă cele trei reacţii sînt pozitive saponinele sînt prezente în produsul vegetal analizat.

Identificarea prin cromatografie CSS (v. saponine generalităţi).

Identificarea taninurilor. 1 ml extract apos adus într-o eprubetă se tratează cu 1—2 pic. clorură ferică 1% (R) diluată 1/10.

Apariţia unei culori albastre indică prezenţa taninurilor galice, iar o coloraţie verde închis confirmă prezenţa taninurilor catehice.

În cazul unui amestec de taninuri galice şi catehice se foloseşte reactivul Styassny (vezi extractul alcoolic).

Identificarea alcaloizilor săruri 15 ml extract apos se alcalinizează cu amoniac 10% (R) (pH = 8—10) şi se extrage cu eter sau cloroform în pîlnia de separare de (3 × 15 ml). În continuare se aplică aceiaşi tehnică de lucru folosită pentru identificarea alcaloizilor în extractul alcoolic (B).

2) *Reacţii efectuate în extractul apos hidrolizat*

Se procedează după tehnicile de lucru descrise la extractul alcoolic atît pentru hidroliza extractului apos cît şi pentru identificarea : antracenozidelor, cumarinelor, glicozidelor sterolice şi triterpenice, falvonozidelor şi antocianozidelor. Aceste reacţii se efectuează în cazul în care ele nu au fost pozitive în extractul alcoolic.

Tabelul 19 prezintă schematic metodele de identificare a compuşilor chimici solubili în apă.

Analiza compoziţiei chimice a produselor vegetale, după metodologia descrisă, conduce la rezultate orientative importante.

În cazul asocierii unor compuşi care pot da suprapuneri de culori ce nu permit identificarea lor (exemplu derivaţii oximetilantrachinonici cu flavonele), se recurge la alte metode ca microsublimarea, dar mai ales la cele cromatografice.

5.1.5. Analiza cromatografică

Cromatografia este o micrometodă fizico-chimică de separare a substanţelor dintr-un amestec, bazată pe capacitatea de distribuţie a acestora între o fază staţionară şi una mobilă.

După natura fazelor mobile metodele cromatografice se împart în cromatografie de lichide și cromatografie în faza gazoasă, iar după factorii fizico-chimici care stau la baza separării cromatografice se clasifică în cromatografie de adsorbție, cromatografie de repartiție, cromatografie chimică (prin schimbători de ioni, prin precipitare etc.).

a) *Cromatografia pe coloană* (CC) se folosește în mod curent pentru separarea principiilor active din extracte vegetale. În acest caz adsorbatul solid constituind faza staționară (oxid de aluminiu, silicagel, oxid de magneziu etc.) se aduce într-un tub de sticlă, de dimensiunile necesare, prevăzut în partea inferioară cu un robinet. Peste adsorbant se adaugă extractul vegetal care urmează a fi supus separării.

Separarea substanțelor se poate realiza, în general, prin:

— scoaterea coloanei de adsorbție din tub (după ce aceasta a fost irigată cu solventul în care s-a solubilizat extractul vegetal) și separarea în porțiunile corespunzătoare zonelor de adsorbție urmată de eluarea acestora cu solvenți adecvați;

— eluarea coloanei cromatografice cu amestecuri de solvenți în gradient de polaritate.

Fiecare fracțiune se colectează în vase separate; se evaporă și se identifică substanțele separate. Pentru o mai bună separare în unele cazuri fracțiunile colectate sînt recromatografiate. Această metodă de separare este folosită și în scopuri industriale.

b) *Cromatografia pe hîrtie* (CH)

După mecanismul de separare este o metodă cromatografică de repartiție.

— Faza staționară este constituită din hîrtie cromatografică (preparată din fibre de celuloză), de grosime și porozitate adecvată, îmbibată adeseori cu apă, formamidă etc.

Tipurile de hîrtie mai folosite sînt Whatman 1, 2, 3, și 4, Schleicher-Schüll 2040 (a, b), 2043 (a, b), Archer Binzen, Munkell etc.

— Faza mobilă (developantul) este constituită dintr-un solvent sau amestec de solvenți. După sensul migrării fazei mobile, se deosebesc mai multe metode de analiză cromatografică (circulară, ascendentă, descendentă, unidimensională, bidimensională).

Hîrtia perfect întinsă se taie de-a lungul fibrelor în benzi de lățimi convenabile, după care se aleg camerele cromatografice de developare din sticlă, ermetic închise, prevăzute cu dispozitive de fixare a hîrtiei și cuvă pentru faza mobilă.

Modul de lucru: Saturarea atmosferei din camera cromatografică se face în principiu cu solvenții fazei mobile timp de 24 ore.

Pregătirea benzilor de hîrtie cromatografică diferă de la caz la caz.

În continuare se pregătesc extractele de cercetat și soluțiile etalon în concentrațiile prevăzute în tehnicile folosite. Aplicarea acestor soluții se face prin picurare cu ajutorul unei micropipete de 0,1 ml divizată în 0,001 ml

sau capilare de sticlă de anumite capacități (în cazul cromatografiei cantitative); startul se fixează la 5 cm (ascendentă) sau 10 cm (descendentă) de marginea benzii de hîrtie.

Distanța dintre punctele de aplicare 3—4 cm, iar la marginea laterală a hîrtiei de 2,5 cm.

Cantitatea de soluție pipetată este de 20—05 μml, iar diametrul spotului de cel mult 0,6 cm.

Hîrtia cromatografică astfel pregătită se introduce cu capătul la care este trasată linia de start în cuva cu developant din camera cromatografică, astfel ca lichidul să nu vină în contact cu spoturile. Dacă nu se precizează tehnica de developare, se va folosi cea ascendentă.

Developarea se face la o temperatură de 20°—25°C.

Cînd frontul fazei mobile a parcurs distanța prevăzută în tehnica de lucru, se scoate cromatograma, se însemnă frontul solventului și se usucă la aer sau în etuvă la temperatura necesară, funcție de sistemul de solvenți folosit.

Identificarea spoturilor se face prin examinarea cromatogramei ca atare sau după tratare cu reactivii necesari, la lumina zilei sau în ultraviolet la $\lambda = 254$ nm și $\lambda = 365$ nm.

Pentru identificarea substanțelor se compară pe aceiași cromatogramă Rf-rile probei de analizat cu valorile Rf-rilor obținute la substanțele etalon folosite. De asemenea se ține seama de culoarea și forma spoturilor obținute și a substanțelor etalon.

$$Rf = \frac{\text{distanța dintre linia de start și centrul spotului}}{\text{distanța dintre linia de start și frontul de solvent trecînd prin centrul spotului}}$$

Cromatografia circulară pe hîrtie

Prin această metodă substanțele se separă în zone concentrice.

Se folosesc pătrate de hîrtie cu latura de 20 cm. Pe cele două diagonale la distanța de 1—1,5 cm de centru, se marchează patru puncte de start în care cu ajutorul unei micropipete, se aduc extractele de analizat și soluțiile substanțelor etalon.

Faza mobilă (solventul sau sistemul de solvenți) irigă cromatograma cu ajutorul unei meșe de vată care străbate hîrtia printr-un orificiu central, capătul fiind introdus în faza mobilă din cutia Petri (Ø16—18 cm).

Se acoperă cutia cu capacul ei. Developarea durează 1—2 ore. Cînd frontul de solvent ajunge la marginea cutiei (1,5—2 cm) se ridică capacul, se scoate cromatograma, se îndepărtează meșa, se notează frontul de solvent și se usucă la temperatura camerei.

În continuare se procedează ca în cazul cromatografiei ascendente sau descendente menționate anterior.

c) *Cromatografia pe strat subțire* (CSS)

Cromatografia pe strat subțire este o metodă prin care pot fi separate, identificate și determinate cantitativ sau semicantitativ serie de substanțe chimice dintr-un amestec, îndeosebi din extractele vegetale. Această metodă prezintă mari avantaje față de celelalte metode cromatografice dintre care menționăm următoarele:

— Posibilitatea de separare superioară cromatografiei pe hîrtie și coloană, datorată structurii adsorbanților, care prin suprafețele mari oferite, permit separarea și identificarea unor substanțe care se găsesc în cantități mici, în amestecul analizat.

— Simplitatea, rapiditatea (durata 15—60 min.) și universalitatea metodei (cromatografie de adsorbție, cromatografie de repartiție).

— Posibilitatea de analiză simultană a mai multor probe pe aceiași placă, inclusiv substanțele etalon.

— Reproductibilitatea rezultatelor în condiții de lucru standard.

— Posibilitatea de analiză cantitativă sau semicantitativă.

— Rezistență mecanică și chimică față de reactivi, în comparație cu cromatografia pe hîrtie etc.

Cromatografia pe strat subțire are o fază staționară constituită dintr-un strat de adsorbant (silicagel, oxid de aluminiu, kieseegur, silicat de magneziu, celuloză, poliamidă, sefadex etc.) cu sau fără liant (amidon, gips, carboximetil-celuloză etc.) aplicat pe o placă de sticlă și o fază mobilă formată din unul sau mai mulți solvenți.

Mecanismul de separare se bazează pe distribuția diferită a substanțelor unui amestec, între cele două faze, staționară și mobilă. Substanțele antrenate de faza mobilă sînt trecute prin faza staționară.

Viteza de migrare a substanțelor este dependentă de natura lor chimică, care influențează distribuția acestora în cele două faze. Cu cît o substanță este mai puțin adsorbită de faza staționară, viteza sa de migrare este mai mare, deci, și Rf-ul spotului este mare și invers.

În funcție de natura fazei staționare se determină tipul cromatografiei: de adsorbție (solid $\rightleftharpoons$ lichid) sau de repartiție (lichid $\rightleftharpoons$ solid).

Adsorbanții și lianții trebuie să îndeplinească anumite condiții de granulație și de puritate.

Developarea cromatoplăcilor are loc în camere de sticlă ermetic închise de diferite tipuri.

Cromatografia pe strat subțire, după direcția de migrare a solventului, poate fi ascendentă, descendentă, orizontală, bidimensională.

Modul de lucru: Pulberea de adsorbant se agită cu apa (1 g/2 ml) sau alt solvent prevăzut, într-un vas conic, timp de 1 min, după care se întinde în strat subțire pe plăci de sticlă de mărimi diferite (5 × 20 cm, 10 × 20 cm, 20 × 20 cm etc.), spălate în prealabil cu detergent și uscate cu alcool.

Există mai multe tipuri de dispozitive prin care se poate realiza un strat de adsorbant uniform și de o anumită grosime (de obicei 0,25 mm).

După întinderea stratului, plăcile se usucă la aer 30 minute, apoi se activează timp de 45—60 minute în etuvă la 110°C, după care se lasă să se răcească într-un exicator cu clorură de calciu anhidră.

Plăcile astfel pregătite se păstrează în exicator. Dacă păstrarea durează mai multe zile ele trebuie activate din nou în aceleași condițiuni.

Aplicarea soluțiilor de analizat se face cu ajutorul unei micropipete sau cu tuburi capilare de anumite capacități. Linia de start este situată la 2 cm de marginea plăcii, distanța dintre punctele de start trebuie să fie de cel puțin 1,5 cm, iar dintre punctele marginale și latura plăcii de 2 cm.

După aplicarea soluțiilor la start și evaporarea solventului, placa se introduce în camera de developare care conține faza mobilă formată din unul sau mai mulți solvenți (indicată de tehnică). Introducerea developantului (faza mobilă) se face cu cel puțin 30 minute înainte de cromatografiere. Pentru o mai bună saturare se pot căptuși 3 din pereții camerei cu o bandă de hîrtie îmbibată în developant. Se introduce placa astfel ca spoturile de la start să nu atingă suprafața developantului.

Developarea se face la temperatură constantă de 20—25°C. În condițiile în care developantul a parcurs distanța prevăzută în tehnică se scoate placa și se usucă la aer sau în etuvă, la o temperatură corespunzătoare, în funcție de solventul sau amestecul de solvenți utilizat.

Identificarea spoturilor se face cu reactivi specifici folosind același procedeu descris la cromatografia pe hîrtie.

La determinarea cantitativă sau semicantitativă a substanțelor cromatografiate sînt utilizați adsorbanți și solvenți cu un înalt grad de puritate.

Metodele folosite pentru determinarea cantitativă pot fi directe sau indirecte:

— metoda densitometrică care se bazează pe deplasarea cu o viteză constantă a cromatoplăcii între o sursă de lumină și o celulă fotoelectrică cuplată cu un înregistrator al atenuărilor de lumină. Curba obținută se compară cu curbele unor substanțe etalon;

— metoda măsurării suprafețelor la baza căreia stă relația de proporționalitate între suprafață și logaritmul concentrației substanței (este mai puțin exactă);

— metodele indirecte care se aplică după eluarea zonelor de pe stratul subțire, urmate de determinarea substanțelor prin metode chimice, fizico-chimice sau biologice;

d) *Cromatografia în fază gazoasă* (CG) (gaz-solid, gaz-lichid) necesită o aparatură de înaltă performanță cu ajutorul căreia se efectuează atît analize calitative cît și determinări cantitative a substanțelor dintr-un amestec

5.2. Determinarea purității

După identificarea produselor vegetale, prin metodele prezentate anterior urmează stabilirea purității acestora.

Determinarea purității se face conform normelor prevăzute de farmacopee, STR, CTR sau fișe tehnice care prevăd următoarele:

a) *Determinarea impurităților din plantă*

Aceste impurități pot fi constituite din părți din alte organe ale plantei producătoare sau produse degradate.

Adeseori odată cu recoltarea diverselor organe de plante care constituie produsele vegetale sînt recoltate și alte organe care nu conțin principii active.

Tot în această categorie intră produsele alterate (atacate de boli, insecte) sau degradate (fructe zdrobite, frunze brunificate etc.).

Normele de calitate prevăzute pentru fiecare produs vegetal privind anumite procentaje din aceste impurități sau exclud prezența lor.

b) *Determinarea corpurilor străine*

Aceleași norme prevăd sau exclud prezența în produsele vegetale a unor copruri străine (părți din alte plante, substanțe minerale, pămînt, pietre etc.).

Normele existente prevăd prelevarea pentru determinarea impurităților și a copurilor străine din produse vegetale, a următoarelor cantități de probe de analizat:

— pentru semințe și fructe foarte mici (muștar) 2—5 g
— pentru alte semințe și fructe mici (anason, fenicul) 20 g
— pentru produse vegetale fragmentate 50 g
— pentru flori, frunze, ierburi, scoarțe 100 g

Impuritățile din plantă sau părți din alte plante și substanțe minerale (pămînt, praf, nisip, pietricele), indicate în monografia produsului vegetal respectiv, se aleg cu o pensetă, se cîntăresc separat, iar rezultatele se exprimă în procente.

5.3. Determinarea calității produselor vegetale

Determinarea calității produselor vegetale este o condiție absolut necesară pentru avizarea folosirii acestora în terapeutică sau ca materie primă în laboratoare galenice ori în industria farmaceutică.

5.3.1. Determinări preliminare

Stabilirea compoziției chimice, sub aspect calitativ și cantitativ, a unui produs vegetal este precedată de efectuarea unor probe preliminare, care prezintă o importantă valoare orientativă pentru investigațiile chimice ce urmează a fi aplicate.

— *Determinrea umidității*

După cum este cunoscut, gradul de umiditate al produselor vegetale trebuie să se încadreze în anumite limite care permit asigurarea conservării lor.

Cantitatea de apă din produse vegetale este influențată de mediul ambiant. Determinarea conținutului în apă se încadrează în analiza preliminară, deoarece cantitatea de reziduu uscat sau fix (masa vegetală rezultară din îndepărtarea la cca. 100 °C a componentelor volatile) reprezintă o valoare de referință pentru alte date analitice cantitative. În materialul vegetal care nu conține compuși organici volatili (uleiuri, acizi, alcaloizi) apa reprezintă compusul volatil la 100 °C. În aceste cazuri, prin urmare, determinarea reziduului uscat este identică cu determinarea conținutului în apă.

Procedeele de determinare a conținutului în apă din produse vegetale sînt diferite. Materialul vegetal trebuie, în prealabil, mărunțit sau pulverizat.

a) *Uscarea la etuvă* (FR ed. a X-a)

Într-o fiolă de cîntărire adusă la greutate constantă prin încălzire în etuvă (la aceeași temperatură la care urmează să se facă și uscarea), răcită în exicator, se introduc 5—10 g din proba de analizat. În cazul în care se prevede și determinarea uleiurilor volatile, din pierderea totală se va scădea cantitatea în grame de ulei volatil determinat în prealabil. Diametrul fiolei se alege în așa fel încît cantitatea de material veegetal luat în lucru să nu formeze un strat mai gros de 5 mm.

Fiola cu conținut, dacă nu se precizează altfel în monografie, se menține 4 ore în etuvă la 100—105 °C, se răcește în exicator, se închide și se cîntărește. Se continuă uscarea cîte 60 minute, răcirea în exicator și cîntărirea, pînă la greutatea constantă. Pentru produsele grase se adaugă nisip, cîntărit în prealabil, se amestecă cu o baghetă de sticlă, apoi se usucă la 100—105óC pînă la greutate contantă.

b) *Uscarea la vid* (sub presiunea redusă) (FR ed. a X-a)

În cazurile speciale, indicate pentru uscarea unor produse vegetale, în care unele principii active se alterează la temperatura de peste 100 °C, se face la temperaturi mai scăzute, în etuve de vid.

c) *Uscarea în exicator* (FR ed. a IX-a)

În cazul substanțelor termolabile indicate în monografii, uscarea se face în exicatoare, în prezența unor substanțe deshidratante ca: H_2SO_4, HP_2O_5 sau $CaCl_2$ anhidru. Fiola de cîntărire cu substanța de analizat se menține în exicator 24 de ore și apoi se cîntărește. Se menține în continuare și se cîntărește din 6 în 6 ore pînă ajunge la greutate constantă.

d) *Antrenarea cu vapori de dizolvanți organici*

Principiul constă în extragerea apei prin antrenare cu vapori de solvenți organici nemiscibili, cu puncte de fierbere mai ridicate și determinarea cantității de apă separată din amestecul de lichide nemiscibile condensate.

Se aplică în cazul substanțelor moi, cum sînt grăsimile și uleiurile. Determinarea se execută într-un aparat adecvat (v. FR IX).

Se cîntărește exact o cantitate de produs vegetal și se introduce în balonul uscat. Se adaugă 100 ml xilen sau toluen și cîteva fragmente de porțelan poros.

Încălzirea se face pe baia de ulei sau la o sursă electrică. Distilarea se conduce la început cu o viteză de aproximativ 100 picături/min, apoi se mărește viteza de distilare la aproximativ 200 picături/min. Distilarea se continuă pînă ce volumul de apă separat rămîne constant.

Picăturile de apă, care eventual ar adera pe pereții refrigerentului, se antrenează într-o eprubetă gradată prin spălare cu 5 ml dizolvant.

Antrenarea durează cel puțin 2 ore, se citește apoi volumul apei colectate în eprubetă și se raportează la sută.

d) *Determinarea cenușei*

Cenușa reprezintă substanțele anorganice dintr-un material vegetal. Raportul dintre compușii organici și anorganici poate constitui o valoare ce caracterizează un produs vegetal, deși convențională și reproductibilă numai în anumite condiții date.

Creuzetele folosite pentru determinatea cenușei trebuie să fie aduse la greutate constantă, prin încălzirea la aceiași temperatură la care se face determinarea reziduului sau a cenușei.

Într-un creuzet de mărime convenabilă, cîntărit în prealabil, se introduce cantitatea de produs vegetal pulverizat, indicat în monografie

şi se cîntăreşte exact. Dacă nu este indicată cantitatea se ia 1—2 g produs. Creuzetul se încălzeşte pe sită pînă la carbonizare, apoi se calcinează pînă la greutate constantă.

Dacă reziduul după răcire mai conţine particule de cărbune se adaugă cîteva picături de perhidrol, acid azotic concentrat sau soluţie concentrată de azotat de amoniu. Se încălzeşte pînă la evaporarea lichidului, apoi se calcinează pînă cînd reziduul devine alb sau colorat uniform.

Cenuşa obţinută după calcinare se tratează cu 2—3 ml acid clorhidric diluat (R). Creuzetul se acoperă cu o sticlă de ceas şi se încălzeşte 10 minute pe baia de apă. Se adaugă 5 ml apă fierbinte cu care se spală şi sticla de ceas, lichidul se filtrează printr-un filtru cantitativ, se aduce precipitatul pe filtru şi se spală cu apă fierbinte, pînă cînd filtratul nu mai dă reacţia pentru cloruri. Filtrul cu precipitatul se usucă la 105 °C, se aduce în creuzetul iniţial şi se calcinează pînă la greutatea constantă.

Determinarea extractibilului

Extractibilul reprezintă cantitatea de constituenţi chimici dintr-un produs vegetal, dizolvată într-un anumit solvent (alcool, apă, eter). În general se foloseşte extracţia alcoolică. Este necesar a se specifica solventul utilizat precum şi modul de lucru. În cele ce urmează vom prezenta procedeele utilizînd extracţia la rece sau la cald, după caz.

— Extracţia la rece: 5,000 g produs vegetal pulverizat (VI) sau cantitatea indicată în monografie, se tratează cu 50 g dizolvant (apă, alcool, eter), într-un flacon cu dop rodat, se agită 24 de ore şi se filtrează. 10,00 g filtrat se evaporă la sicitate pe baia de apă, într-o fiolă de cîntărire cu diametrul de 4 cm şi înălţimea de 2 cm, în prealabil cîntărită, se usucă 3 ore la 100—105 °C, se răceşte în exicator şi se cîntăreşte.

— Extracţia la cald: 1,000 g produs vegetal pulverizat (VI) sau cantitatea indicată în monografie se tratează cu 50 g dizolvant (apă, alcool, eter), într-un balon cu dop rodat, cîntărit în prealabil, se agită şi se lasă în repaus 60 de minute. Se adaptează la balon un refrigerent cu reflux şi se încălzeşte la fierbere 2 ore. După răcire se completează cu dizolvant la greutatea iniţială şi se filtrează. 10,00 g filtrat se evaporă la sicitate pe baia de apă, într-o fiolă de cîntărire cu diametrul de 4 cm şi înălţimea de 2 cm, în prealabil cîntărită, se usucă 3 ore la 100—105 °C, se răceşte în exicator şi se cîntăreşte.

Cantitatea de substanţe extractivă se raportează la 100 g produs vegetal.

5.3.2. Determinarea cantitativă a principiilor active

Este faza finală şi totodată hotărîtoare în determinarea calităţii produselor vegetale. Stabilirea conţinutului în principii active se face prin metode chimice, fizice şi biologice. Descrierea acestora urmează a fi prezentată la capitolele din partea specială.

5.3.3. Reactivi

Acid clorhidric HCl, gr.mol. 36,47
Soluţie apoasă, care conţine 35% acid clorhidric gaz.

Acid clorhidric 10%. 30 ml acid clorhidric 35% se diluează cu apă la 100 ml.

Acid clorhidric 2%. 20 ml acid clorhidric 10% se completează cu apă la 100 ml.

Acid sulfuric H_2SO_4, gr.mol. 98,08
Conţine cel puţin 95% acid sulfuric. Densitatea 1,84—1,837.

Acid sulfuric diluat. Se determină concentraţia acidului sulfuric şi se diluează cu apă pentru a obţine concentraţia de 10%.

Albastru de toluidină. 0,2 g albastru de toluidină se dizolvă în 100 ml apă.

Amestec alcool-glicerină, 1 :1. Se amestecă volume egale de alcool şi glicerină.

Amidon soluţie. 0,2 g amidon solubil se amestecă cu 0,0020 g iodură mercurică şi 1,0 ml apă. Se adaugă amestecului 90 ml apă fierbinte şi după răcire se completează cu apă la 100 ml; sau 1 g amidon solubil se dizolvă în 100 ml apă.

Amoniac 25% NH_4OH, gr.mol. 35,05.
Conţine 25% amoniac gaz. Densitate 0,907—0,910

Amoniac diluat. Soluţia care conţine 10 g% amoniac gaz. (NH_3, gr. mol. 17,03).

Anhidridă acetică $(CH_3CO)_2O$, gr.mol. 102,09

Apă de Javel. 10 g carbonat de sodiu se dizolvă în 20 ml apă, se adaugă 5 g hipoclorit de calciu dizolvat în prealabil în 25 ml apă. După un repaus de cîteva zile se decantează lichidul limpede.

Carmin-alaunat soluţie. Într-o soluţie saturată de alaun feriamoniacal se dizolvă la cald carmin pînă la saturare. După răcire se adaugă o picătură de fenol sau un cristal de timol pentru conservare.

Cloralhidrat 80%. 80 g cloralhidrat se dizolvă la cald în 20 ml apă. Se completează cu apă la 100 ml.

Clorură ferică (III) 1%. 1 g clorură ferică (III) se dizolvă în 80 ml apă şi se completează cu apă la 100 ml.

Clorură ferică (III) 3%. 3 g clorură ferică (III) se dizolvă în 80 ml apă şi se completează cu apă la 100 ml.

Clorură de sodiu soluţie saturată. 30 g clorură de sodiu se agită cu 70 ml apă, se lasă să stea 24 ore, agitînd din cînd în cînd şi se filtrează.

Floroglucină 1% în alcool. 1 g floroglucină se dizolvă în 100 ml alcool. Se prepară la nevoie.

Gelatină 1%. 1 g gelatină, tăiată în fragmente mici, se dizolvă în 100 ml apă la cald. Se adaugă soluţiei 10 g clorură de sodiu.

Hematoxilină „Delafield". Soluţiei de 40 g alaun amoniacal în 360 ml apă distilată se adaugă, în mici porţiuni, soluţie de hematoxilină 4 g în 25 ml alcool, apoi se lasă să stea la aer şi lumină timp de 8 zile. Se filtrează şi se adaugă 200 ml din amestecul de alcool metilic şi glicerină (1 :1, v/v). Reactivul poate fi întrebuinţat după cîteva zile.

Hidroxid de potasiu 5% sau 10%. 5 g sau 10 g hidroxid de potasiu, în prealabil spălat cu apă, se dizolvă în 80 ml apă proaspăt fiartă şi răcită. Se completează cu apă la 100 ml. Se păstrează în flacoane cu dop de cauciuc.

Hidroxid de potasiu soluţie alcoolică 0,5 N. Conţine 28,0500 g KOH în 1000 ml. Preparare: soluţia alcoolică se prepară cu alcool purificat (12 g hidroxid de potasiu se agită cu 1200 ml alcool, se fierbe 30 minute într-un balon cu refrigerent cu reflux, apoi alcoolul se distilă). 30 g hidroxid de potasiu se dizolvă în 20 ml apă şi după răcire se completează la 1000 ml cu alcool purificat.

După 24 ore se decantează lichidul limpede. Factorul se stabileşte înainte de întrebuinţare, folosind o soluţie titrată de acid clorhidric de aceiaşi normalitate; indicator fenolftaleina. Se păstrează în sticle colorate, cu dop de caiuciuc.

Hidroxid de sodiu 8%. 8 g hidroxid de sodiu, în prealabil spălat cu apă, se dizolvă în 80 ml apă proaspăt fiartă şi răcită şi se completează cu apă la 100ml.

Hidroxid de sodiu 10%. 10 g hidroxid de sodiu, în prealabil spălat cu apă, se dizolvă în 80 ml apă proaspăt fiartă şi răcită şi se completează cu apă la 100 ml.

Masă gelatin-sînge. 10 g gelatină tăiată în fragmente mici se lasă să se îmbibe timp de 1—2 ore cu 100 ml soluţie NaCl 9%. Se încălzeşte apoi pe baia de apă la 40 °C pînă la completa dizolvare a gelatinei. La nevoie se filtrează prin tifon. Se adaugă 3% sînge defibrinat. Cînd se urmăreşte obţinerea unui amestec gelatin sînge tamponat, 6—10 g gelatină se îmbibă în 100 ml apă şi după fluidificare se adaugă 0,7 g NaCl şi 0,6 g fosfat disodic sicc.

Se va prepara la nevoie, păstrîndu-se la frigider. Se pot adăuga şi conservanţi (nipagin, nipasol etc.).

Reactiv Bertrand (reactiv silicowolframic). 5 g acid silicowolframic se dizolvă în 80 ml apă, se adaugă, 0,1 ml acid clorhidric 10% şi se completează cu apă la 100 ml.

Reactiv Carr-Price (clorură de stibiu III). 25,0 g clorură de stibiu (III) se dizolvă în 75 g cloroform sau tetraclorură de carbon (cloroformul nu trebuie să conţină alcool. Se va purifica prin trecerea pe coloană de oxid de aluminiu activat).

Se mai poate prepara: 27,0 g clorură de stibiu (III) se dizolvă în 100 ml cloroform (lipsit de etanol) prin încălzire la 40—50 °C. După adăugarea de 5—10 g sulfat de sodiu anhidru, soluţia se lasă 20 minute în repaus agitînd de mai multe ori.

Soluţia se prepară la nevoie.

Reactiv Dragendorff. 0,85 g azotat bazic de bismut se dizolvă într-un amestec din 40 ml apă şi 10 ml acid acetic, se adaugă 8 g iodură de potasiu dizolvată în 20 ml apă şi se omogenizează. Soluţia astfel obţinută se păstrează în flacoane colorate 2—3 luni.

Soluţia de pulverizat cromatograme se prepară la nevoie din 1 ml soluţie şi 10 ml amestec preparat din 100 ml apă şi 20 ml acid acetic.

Reactiv Fehling (soluţie cupro-alcalină). Se amestecă la nevoie, volume egale din următoarele soluţii:

I. 34,66 g sulfat de cupru (II) se dizolvă în 200 ml apă şi se completează la 500 ml;

II. 173 g tartrat de potasiu şi se sodiu şi 100 g hidroxid de sodiu se dizolvă în 300 ml apă şi după răcire se completează cu apă la 500 ml.

Reactiv Kedde. 1,00 g acid 3,5-dinitrobenzoic se dizolvă în 100 ml etanol. Se prepară la nevoie.

Reactiv Mayer. 1,35 g clorură de mercur (II) se dizolvă în 60 ml apă, se adaugă 5 g iodură de potasiu dizolvată în 10 ml apă şi se completează la 100 ml.

Reactiv Steinmetz. 45 g cloral hidrat, 4 g alaun feriamoniacal şi 10 ml apă se introduc într-un balon prevăzut cu refrigerent ascendent şi se încălzesc la fierbere, timp de cîteva minute. Soluţia se filtrează prin vată; 1 g sulfat de anilină se dizolvă la cald în 15 ml apă distilată, 0,40 g iod se dizolvă în 45 ml alcool.

Se amestecă aceste 3 soluţii răcite, apoi se adaugă 30 ml glicerină şi la sfîrşit, 0,10 g roşu Sudan III. Se amestecă uşor şi se lasă în contact timp de 24 ore agitînd din cînd în cînd. Se filtrează. Reactivul se păstrează în sticlă cafenie, bine închisă.

Reactiv Styassny. Amestec de acid clorhidric şi formaldehidă (1 :2).

Soluţie Lugol (iodură de potasiu 1%). 1,0 g iodură de potasiu se dizolvă în 100 ml apă. În această soluţie se dizolvă apoi 0,5 g iod.

Sudan III soluţie. 0,1 g Sudan III se dizolvă în 5 ml alcool şi se adaugă 5 ml glicerină.

Se mai poate prepara: 0,10 g Sufan III se dizolvă în 100 ml soluţie apoasă de cloral hidrat 50%, sau
0,30 g Sudan III se dizolvă în 10 ml alcool 90° şi se adaugă 90 ml acid acetic.

Sulfat de sodiu anhidru. Sulfatul de sodiu cristalizat se întinde în strat subţire şi se usucă mai întîi la temperatură normală apoi la 40—50° pînă cînd pierde aproximativ 50% din greutatea iniţială apoi se usucă la 130 °C sau se calcinează la greutate constantă.

Tinctura Alkannae. 20 g rădăcină pulverizată de alcana se epuizează cu eter etilic. Soluţia eterică se concentrează la sicitate, iar reziduul se ia cu 10 ml acid acetic la cald. Soluţia acetică se diluează cu alcool 50° la 100 ml. Se filtrează după o zi de repaus.

Vanilină în acid sulfuric. 0,50 g sau 0,20 g vanilină se dizolvă în 100 ml acid sulfuric. Se va prepara la nevoie.

Verde de iod soluţie 1%. 1 g verde de iod se dizolvă în 100 ml apă. Se adaugă o picătură de fenol sau un cristal de timol pentru conservare.

6. FAZELE PRINCIPALE PENTRU OBŢINEREA ŞI INTRODUCEREA ÎN TERAPEUTICĂ A UNUI MEDICAMENT DE ORIGINE VEGETALĂ

Realizarea şi introducerea unui nou medicament vegetal în terapeutică necesită efectuarea unor studii complexe bazate pe colaborări între diverşi specialişti din domeniile: ştiinţelor farmaceutice, agronomice, biologice, chimice şi medicale.

În alegerea materialului de cercetat date importante ne furnizează practica medicinii populare şi cercetările de chemotaxonomie.

Se va acorda prioritate plantelor din flora spontană care se găsesc în cantităţi necesare stabilite prin lucrările de cartare.

După precizarea poziţiei sistematice a speciei selecţionate se urmăreşte testarea valorii ei terapeutice. În acest scop se realizează extracte apoase sau hidroalcoolice care sînt testate farmacodinamic. Dacă în urma screeningului efectuat se constată prezenţa unei acţiuni farmacodinamice certe, se determină gradul de toxicitate şi se trece la stabilirea compoziţiei chimice cu ajutorul metodelor de analiză prezentate anterior.

Odată cunoscute importantele grupe de principii active din produsul vegetal se stabileşte compusul farmacodinamic activ şi se dozează. În continuare se extrage substanţa activă pură sau se obţine un extract purificat şi se verifică acţiunea farmacodinamică, toxicitatea, efectele teratogene, cancerigenitatea etc., apoi se stabilesc:

— constantele fizico-chimice
— pentru principii active structura chimică
— metodologia de control fizico-chimic şi
— se testează biologic.

Cu substanţa activă izolată sau cu fitocomplexul obţinut din produsul vegetal se elaborează cea mai adecvată formă farmaceutică de administrare pentru care se stabileşte metodologia de testare microbiologică şi control fizico-chimic. Asupra produsului farmaceutic realizat se fac cercetări de stabilitate şi de biodisponibilitate.

Urmează transpunerea metodei de extracţie şi condiţionare la scară pilot şi apoi stabilirea tehnologiei de industrializare.

Produsul farmaceutic realizat la scară pilot, în urma cercetărilor farmacologice preclinice (farmacodinamice şi toxicologice) este supus unei largi

experimentări clinice pentru cunoașterea proprietăților farmacologice la om și a indicațiilor terapeutice.

Pe baza rezultatelor verificărilor și experimentărilor făcute, se acordă avizul de fabricație. Produsul farmaceutic se realizează la scară industrială și se difuzează ca medicament prin rețeaua farmaceutică.

Pentru asigurarea unui produs vegetal uniform și de calitate, în cantități programate de industria farmaceutică, se întreprind cercetări pentru introducerea în culturi a plantei respective.

Subliniem că cercetarea științifică a produselor vegetale destinate introducerii în terapeutică este mult mai complexă. Ea are implicații multiple începînd cu aspectele de folosire rațională a resurselor naturale, continuîndu-se cu cele de agrobiologie și agrotehnică a speciilor cultivate, aspecte legate de studiile fitochimice, microbiologice și farmacologice ale principiilor active sau extractelor concentrate obținute.

Un rol deosebit revine cercetării științifice în găsirea celor mai potrivite forme farmaceutice care să asigure stabilitatea medicamentului respectiv și o bună biodisponibilitate. La fel de importante sînt și cercetările pentru elaborarea și îmbunătățirea controlului calitativ, chimic și farmacodinamic, al formelor farmaceutice condiționate.

Bibliografie

Ciulei I. Methodology for Analysis of Vegetable Drugs. Ed. M. I. Ch., București, 1982.

II. FARMACOGNOZIE SPECIALĂ

1. GLUCIDE

Glucidele reprezintă o clasă de compuşi ternari, foarte răspîndiţi în natură şi de o deosebită importanţă biologică. Ele se formează în cursul procesului de fotosinteză şi suferă în organismul viu numeroase transformări şi degradări.

Compuşii cei mai simplii, ozele, au fost caracterizaţi ca polihidroxialdehide sau polihidroxicetone cu gruparea carbonilică transformată într-un hidroxil glicozidic (cu proprietăţi deosebite) printr-o combinare de tip semiacetalic, cu formarea unui heterociclu (furanic sau piranic).

Aceste substanţe, au fost cunoscute în trecut sub denumirea improprie de hidraţi de carbon, datorită faptului că în molecula lor raportul dintre C/H_2O este de 1 : 1. De exemplu, în cazul glucozei, $C_6H_{12}O_6$ care poate fi scrisă şi $C_6(H_2O)_6$, însă acest raport nu are nici o legătură cu proprietăţile acestei substanţe.

Dacă denumirea de hidraţi de carbon nu este corespunzătoare, nici denumirea actuală, de glucide, nu este adecvată, deoarece numeroşi compuşi glucidici sînt lipsiţi de gustul dulce. Totuşi, conform convenţiilor internaţionale în vigoare privind nomenclatura în chimia organică, denumirea de glucide este unanim acceptată, în locul celei de hidraţi de carbon.

Răspîndirea. Organismul vegetal conţine glucide în proporţie de aproximativ 50%, din substanţa uscată.

Regnul animal este mult mai sărac decît cel vegetal în ceea ce priveşte diversitatea structurilor glucidice. Ele sînt absolut necesare vieţii, în regnul vegetal participînd la alcătuirea scheletului plantelor, constituind atît principii imediate cît şi substanţe de rezervă. Datorită acestor funcţii, glucidele se găsesc în toţi reprezentanţii lumii vegetale fără excepţie, cu preponderenţă la plantele superioare, la bacterii şi ciuperci fiind mai puţin abundente.

Glucidele se găsesc în toate organele plantelor, în cantităţi mai mari în organele de rezervă.

Biogeneza. Glucidele îşi au originea în ciclul fotosintezei, care a fost prezentat la capitolul general de biosinteze.

Structură chimică, clasificare. Glucidele pot fi împărţite în oze simple şi ozide, dependent de numărul monomerilor (monoholozide, oze, monozaharide) din molecula lor, precum şi în funcţie de natura grupărilor funcţionale din constituţia acestora.

Structura ozelor depinde de numărul de atomi de carbon conţinuţi în catenă şi de natura funcţiilor grefate. Catena din atomii de carbon este

de obicei lineară, cunoscîndu-se doar cîteva cazuri de oze ramificate. Funcţiile grefate pe catenă sînt, în general, alcooli secundari şi primari, însăşi glucidele fiind nişte polioli. Funcţia specifică este însă gruparea carbonil şi după cum aceasta este o aldehidă sau cetonă, corpii respectivi poartă denumirea de aldoze sau cetoze.

Comportarea funcţiilor carbonil este în schimb mai puţin simplă deoarece unul din hidroxilii secundari formează un semiacetal ciclic (lactol), printr-o adiţie intramoleculară, cu formarea unui heterociclu piran sau furan. (Fig. 205)

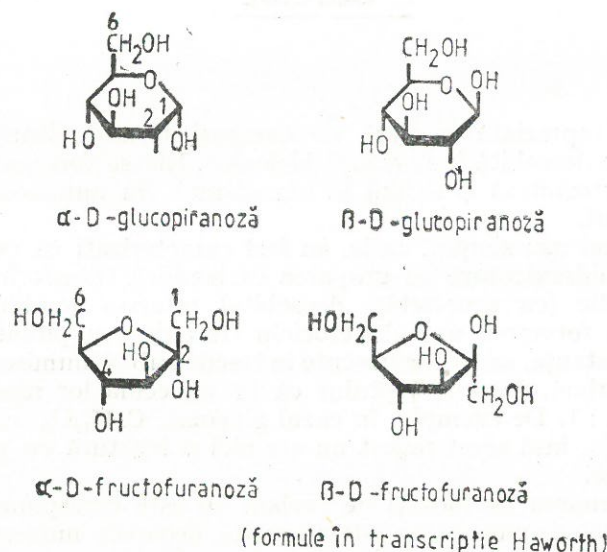


Fig. 205 — Formulele Fischer şi Haworth ale glucozei şi fructozei; Structurile piranozice ale glucozei şi fructozei

În felul acesta, carbonul 1 sau 2 (după natura funcţiei carbonil) devine asimetric şi după orientarea sterică a hidroxilului, ce a luat naştere în urma formării acetalului, generează două feluri de izomeri: α şi β.

În fenomenul de mutarotaţie formele α pot trece în forme β, însă aceasta se petrece cu deschiderea ciclului lactonic prin intermediul formei carbonilice.

Formele ciclice au o anumită orientare după cum sînt piranozice sau furanozice.

De asemenea, după orientarea în spaţiu a hidroxilului de la C_5, ozele prezintă două serii sterice: D şi L.

În natură se găsesc numai formele seriei D şi foarte rar cele ale seriei L. În sfîrşit, după orientarea celorlalţi hidroxili ia naştere toată gama de oze cunoscute.

Hidroxilul care se formează în urma acetalizării funcţiei carbonil, denumit şi „hidroxil glicozidic", are proprietăţi speciale. El poate să formeze cu alţi alcooli, combinaţii eterice, α şi β, care poartă denumirea de glicozide. Sub această formă, glicozidele rămîn în forma anomeră respectivă, hidroxilul glicozidic pierzîndu-şi mobilitatea iar combinaţiile respective nemaiprezentînd fenomenul mutarotaţiei. De asemenea, glicozidele

formate nu mai sînt reducătoare. Pot exista trei tipuri de combinaţii după natura hidroxililor glicozidici ce se esterifică. Aceste tipuri de combinaţii glicozidice sînt: α — α, β — β; α — β.

Dacă unul din hidroxilii ce intră în legătură glicozidică nu este OH glicozidic, atunci combinaţia rezultată este reducătoare, deoarece celălalt OH glicozidic, rămas liber, îşi păstrează proprietăţile iniţiale.

Prin glicozidări succesive, între oze, iau naştere polimeri de la $n = 2$ la $n = \infty$ conducînd la multitudinea de glucide din natură, fiecare cu caracterele lor α- sau β-glicozidice.

Dacă polimerii glucidici formaţi din 2—10 monomeri sînt consideraţi ca făcînd parte din grupa oligoholozidelor (oligozaharide), produşii care la hidroliză furnizează mai mult de 10 astfel de unităţi sînt clasificaţi ca poliholozide. Dar poliholozidele (denumite şi polizaharide sau coloizi ozogeni) pot fi, la rîndul lor, omogene sau mixte. Această subîmpărţire se referă la proprietatea primelor de a furniza, la hidroliză numai oze sau structuri aşa numite repetitive, la baza cărora se află o unitate glucidică nemodificată, în timp ce poliholozidele mixte (poliuronide) furnizează, în aceleaşi condiţii, pe lîngă molecule de oze şi acizi uronici.

În timp ce poliuronidele diferă de oligozide prin structură şi proprietăţi, fapt ce ne determină a le trata ca un grup de substanţe aparte, poliholozidele omogene, ca polimeri ai unor oze, vor fi discutate împreună cu acestea.

Clasificarea. În funcţie de numărul atomilor de carbon din catenă, precum şi de numărul şi natura ozelor din componenţa polimerilor, glucidele pot fi clasificate după cum reiese din fig. 206.

Proprietăţi fizico-chimice. Ozele (pentozele şi hexozele) sînt substanţe solide, incolore, cristalizate, inodore, cu gust dulce. Sînt uşor solubile în apă, greu solubile în etanol, mai solubile în metanol, piridină şi dioxan, insolubile în eter, cloroform şi hidrocarburi. Datorită prezenţei carbonilor asimetrici din molecula lor, sînt optic acitve.

Oligozidele prezintă în general aceleaşi proprietăţi.

Poliholozidele (polimeri cu greutate moleculară mare) sînt substanţe solide, amorfe, care dau cu apa soluţii coloidale, fiind practic insolubile în solvenţil organici apolari.

Ozele, prin reducere se transformă în alcoolii corespunzători Sub acţiunea agenţilor oxidanţi moderaţi, aldozele conduc la acizi aldonici (cu acelaşi număr de carboni); în cazul folosirii unor oxidanţi puternici se transformă în acizi bibazici (acizi zaharici). Prin oxidarea cetozelor se obţin acizi cu un număr mai mic de carboni.

În mediu slab alcalin se izomerizează iar sub acţiunea alcaliilor puternici suferă modificări mai profunde mergînd pînă la scindarea hexozelor în trioze.

Prin tratarea cu acizi minerali la cald ozele se transformă în furfural sau derivaţi ai acestuia.

Ozele au proprietăţi reducătoare care se folosesc la identificarea lor.

Reacţii de identificare

— Reacţia Fehling: hidroxidul cupric din complexul cupro-tartric este redus la oxid cupros (vezi fig. 207).

— Soluţia amoniacală de $AgNO_3$ este redusă la argint metalic (oglinda de argint, reacţia Tollens).

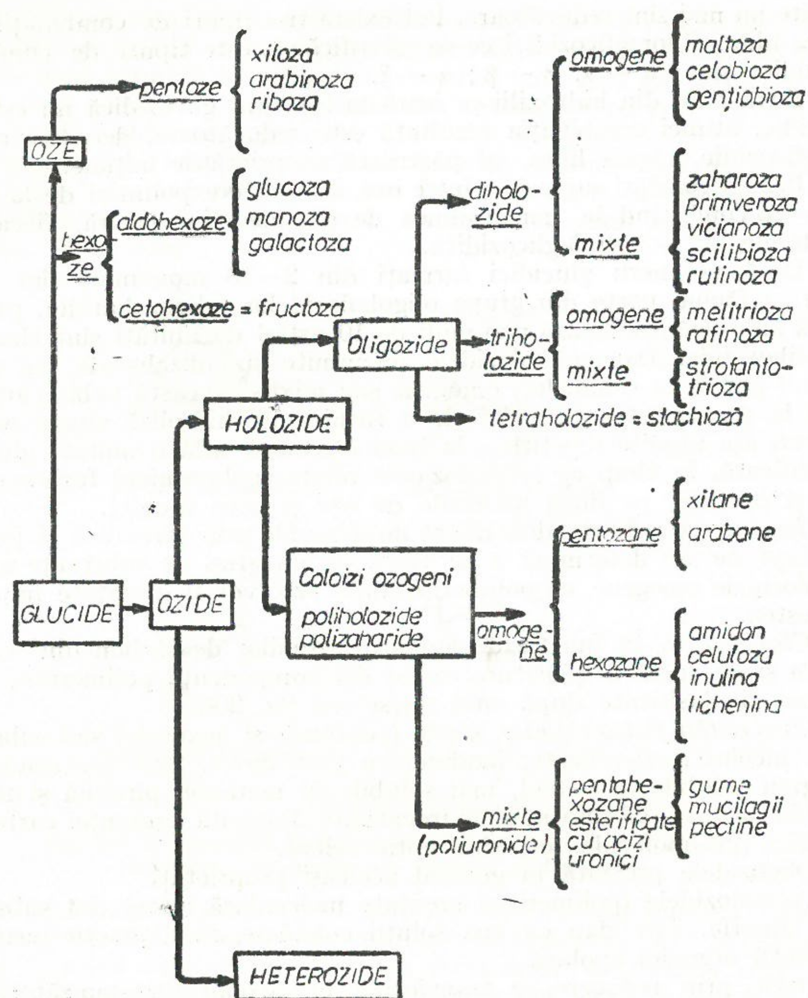


Fig. 206 — Clasificarea glucidelor

— Azotatul de bismut în soluţie de sare Seignette şi hidroxid de sodiu este redus la bismut metalic, negru.

— Antrona în mediu alcalin dă o coloraţie albastră cu unele oze.

— Cu fenilhidrazina ozele dau în prima fază fenilhidrazone, iar în a doua fază oszazone cristalizate, cu puncte de topire caracteristice. În acelaşi scop se foloseşte şi 2,4-dinitrofenilhidrazina (fig. 208).

— Reacţia Mollisch: cu acidul sulfuric concentrat ozele se deshidratează transformîndu-se în furfural sau hidroximetilfurfural, care dau cu fenolii complecşi coloraţi (tabelul 20, fig. 209).

Reacţiile enumerate se efectuează, de preferinţă pe substanţe pure sau extracte vegetale purificate.

Pentru identificare se utilizează cu bune rezultate cromatografia pe hîrtie sau strat subţire de celuloză (mai rar de silicagel) eluarea făcîn-

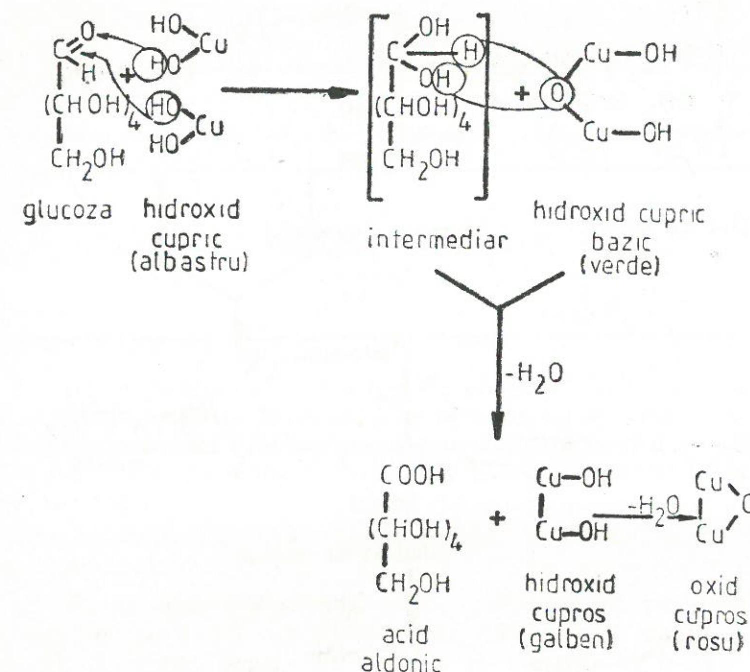


Fig. 207 — Reacţia glucozei cu hidroxidul cupric (reacţia Fehling)

du-se de preferinţă cu sistemul de solvenţi al lui Partridge (butanol—acid acetic—apă 4 : 1 : 5), dar şi cu acetat de etil—izopropanol—apă (65 : 23,5 : : 11,5), butanol—etanol—amoniac 25%—apă (10 : 10 : 1 : 49), butanol—acetonă—amoniac 25%—apă (40 : 50 : 3 : 15).

Pentru revelare se folosesc fie o soluţie metanolică 4% de clorură de trifeniltetrazoliu (TTC) care în momentul utilizării se amestecă (v/v) cu o soluţie 1 N de hidroxid de sodiu, fie ftalat de anilină. Pentru stabilirea componentelor unor oligozaharide se face o hidroliză acidă sau enzimatică înainte de a se trece la identificarea componentelor acestora.

Pentru localizarea în ţesuturi, se utilizează fie una din reacţii (Fehling sau de formare a osazonelor), fie deshidratarea la furfural şi tratarea cu un fenol.

În acest din urmă caz, secţiunea se tratează cu o soluţie alcoolică 20% de timol sau alt fenol, apoi cu 2—3 picături de acid sulfuric concentrat. În cazul în care localizarea se face cu reactiv Fehling sau fenilhidrazină, peste secţiune se aduc cîteva picături de reactiv, se aplică lamela, apoi se lasă în repaos 24 ore, timp în care are loc reacţia ; aceasta poate fi activată prin încălzirea lamei pe baia de apă.

Determinarea cantitativă. În scopul determinării cantitative au fost elaborate o serie de metode de dozare cu caracter general, precum şi unele tehnici specifice pentru anumite substanţe glucidice.

Dintre metodele generale, se va descrie metoda de dozare Ionescu—Matiu precum şi o metodă cromatografică.

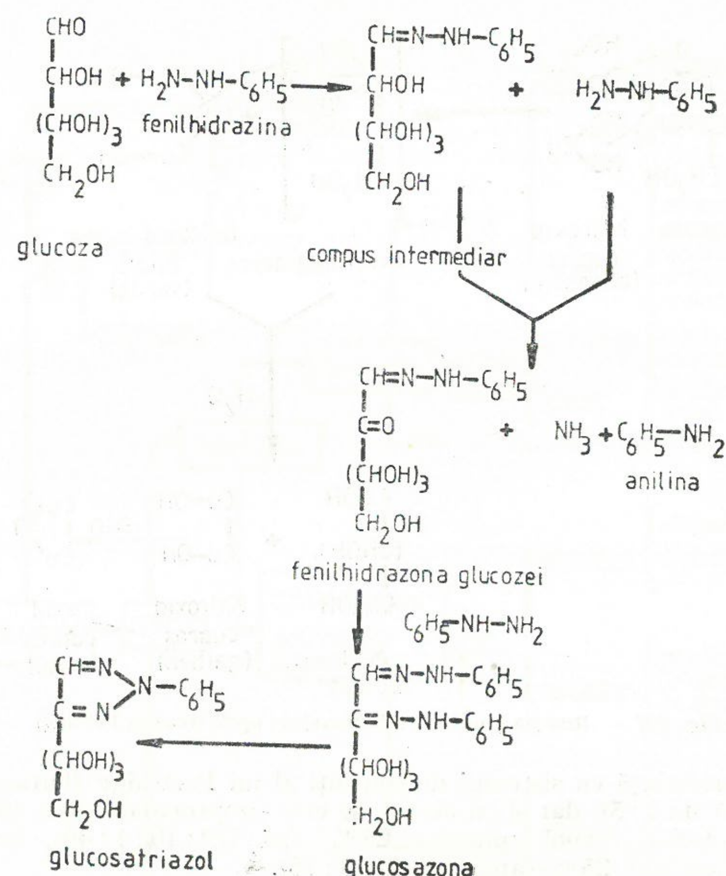


Fig. 208 — Reacția glucozei cu fenilhidrazina

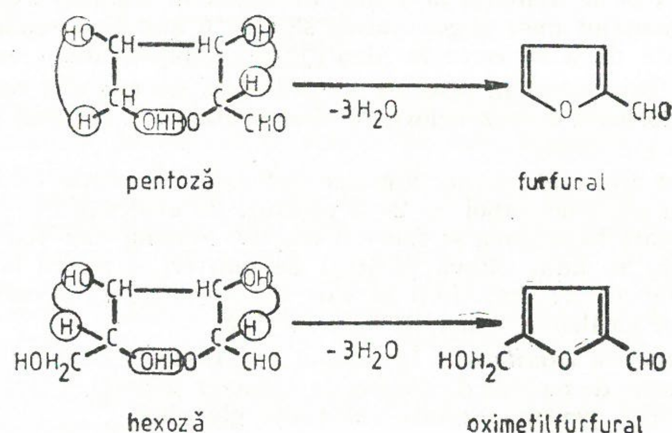


Fig. 209 — Deshidratarea ozelor la tratarea cu acid sulfuric concentrat

TABELUL 20

Fenolii utilizați în reacțiile de identificare ale furfuralului rezultat prin deshidratarea ozelor

Denumirea reacției	Fenolul utilizat	Colorația obținută
Mollisch Tollens Selivanov	timol orcina rezorcina floroglucina α-naftol	roșu violet roșu roz roz-violet

a. *Metoda fericianică Ionescu—Matiu* constă în reducerea unei cantități de soluție titrată de fericianură de potasiu, cu ajutorul soluției de analizat. Sfîrșitul reacției este indicat de prezența în mediu a acidului picric, ca indicator, care, în urma reducerii de către oză, trece în acid picramic de culoare roșie.

Din cantitatea de fericianură redusă se calculează apoi cantitatea de oză reducătoare.

b. *Metoda cromatografică pe hîrtie*, realizează o separare a ozelor prin aromatografie pe hîrtie, cromatograma revelîndu-se cu azotat de argint tmoniacal. Spoturile brune obținute se planimetrează (sau se densitometrează).

O altă posibilitate constă în eluția spoturilor cu un solvent apropiat de pe cromatogramă, după ce în prealabil le-am localizat prin revelare pe o cromatogramă martor și fotometrarea după realizarea unei reacții de culoare. De predilecție se folosește tratarea eluatelor cu TTC în soluție alcalină, cînd se obține o colorație roșie ca urmare a formării roșului de formazan. Pentru efectuarea reacției de culoare se mai pot utiliza arsenomolibdatul de amoniu, sărurile de cupru, benzidina în mediu de acid acetic sau, pentru cetoze, asocierea sărurilor de cupru cu rezorcinol.

O altă metodă folosește colorația pe care furfuralul, obținut prin deshidratarea ozelor în prezența acizilor minerali, o dă cu antrona. Fotometrarea amestecului de reacție, de culoare albastră-verde, se face la $\lambda = 620$ nm.

Preparare. În general, glucidele, dacă nu sînt polimeri foarte înalți, pot fi extrase din materialul vegetal cu apă caldă sau rece, după gradul de solubilitate. Extractul este supus, în continuare, unor operații de decanare, concentrare ș ristalizare.

În cazuri speciale se aplică metode specifice pentru obținerea unei anumite oze sau ozide, ținînd totodată seama și de posibilitățile materialului vegetal ce constituie materia primă.

Acțiune terapeutică și întrebuințări. În funcție de specificul fiecărui compus glucidele pot avea diverse proprietăți farmacodinamice care vor fi studiate la produsele vegetale respective.

În general, ozele sînt energetice, în timp ce poliholozidele omogene sînt emoliente sau topice; colizii ozogeni de tip poliuronide au proprietăţi laxative, emoliente şi topice.

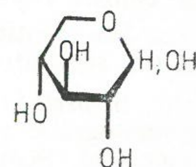
1.1. Oze şi derivaţi

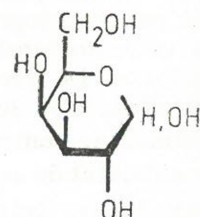
Dintre oze, în terapeutică se utilizează în scop diagnostic sau medicamentos xiloza, glucoza, galactoza.

D(+)-xiloza se foloseşte în scop diagnostic; fiind eliminată la ingerare aproape total nemodificată, prin urină, se utilizează pentru controlul resorbţiei la nivelul intestinului subţire.

D(+)-galactoza este utilizată în explorarea funcţiei hepatice, putînd fi izomerizată la glucoză doar de un ficat sănătos. Eliminarea galactozei prin urină indică, în consecinţă, o alterare hepatică.

D(+)-glucoza este utilizată ca energizant în efort, iar sub forma soluţiei 5% în perfuzii pentru hrănirea parenterală, pentru tratarea şocului hipoglicemic datorat supradozării de insulină sau după operaţii. Soluţii 20–40% de glucoză se administrează i.v. în osmoterapia edemului cerebral şi pulmonar; în combinaţie cu digitalice se foloseşte în tratamentul anginei pectorale şi a insuficienţei cardiace. Este folosită ca edulcorant şi adjuvant farmaceutic; este mai puţin dulce decît zaharoza.





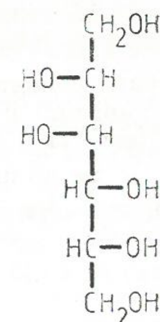
D-xiloza; D-galactoza

D(+)-fructoza se utilizează asemănător glucozei; este folosită ca hepatoprotector (fiind mai uşor metabolizată de ficatul lezat decît glucoza) în tratamentul intoxicaţiilor hepatice, comă hepatică, comă alcoolică, hipoglicemie. În hrana diabeticilor este folosită ca edulcorant, metabolizarea sa nefiind legată de aportul de insulină. Fructoza şi sorbitolul, introduse în hrana diabeticilor, se scad din raţia de pîine admisă zilnic (unităţi pîine). Are un gust mai dulce decît al zaharozei.

*
* *

Cu toate că poliolii nu fac parte din grupul glucidelor, datorită faptului că industrial se obţin prin reducerea ozelor corespunzătoare, vom prezenta, pe scurt, trei dintre aceştia, folosiţi în terapeutică.

D(—)-manitol, poliol foarte răspîndit la alge şi ciuperci precum şi la plante superioare aparţinînd mai ales familiilor *Scrophulariaceae* şi *Oleaceae*. Intră în proporţie de 90% în constituţia manei. Administrat pe cale orală, este foarte puţin resorbit, în schimb, acţionează ca laxativ blînd datorită calităţilor de agent osmotic. Ca laxativ se administrează în doze de 15 g odată pînă la de trei ori pe zi.



D(—)-manitol

Cantitatea de manitol care, totuşi se resoarbe, se elimină aproape integral prin urină, din care cauză se mai foloseşte şi în scop diagnostic, în explorarea funcţiei renale.

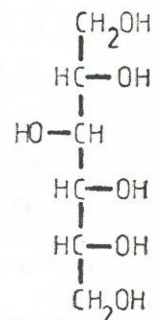
Sub forma soluţiei perfuzabile, manitolul se prescrie atunci cînd se urmăreşte mobilizarea lichidului şi eliminarea rapidă şi masivă a acestuia, în edem cerebral sau pulmonar precum şi ca diuretic puternic, în scopul evitării apariţiei blocajului renal (în cazuri de şoc) respectiv, cînd se impune eliminarea rapidă din organism a unor substanţe toxice.

Din punct de vedere farmacocinetic, manitolul nu este metabolizat în organism, el regăsindu-se intact în filtratul glomerular. La nivel renal, manitolul antrenează apa, osmotic. Nu influenţează resorbţia sodiului la nivelul tubilor distali, urina eliminată nefiind bogată în clorură de sodiu. Cu toate acestea, prin volumul de urină eliminat la perfuzare cu soluţie de manitol, cantitatea de sodiu total eliminat este mai mare decît normal. Pentru realizarea unei diureze convenabile, se foloseşte soluţia de manitol 10%, cantitatea de soluţie perfuzată în decurs de 6 ore fiind de 200–500 ml, dependent de efectul dorit. Singurele contraindicaţii: anuria şi decompensarea cardiacă.

D(—)-sorbitolul, existent în proporţie de pînă la 10% în fructele de *Sorbus aucuparia* şi *Crataegus oxyacantha*, se găseşte şi în fructele de *Rosaceae*, cireşe, vişine, prune.

În organismul uman, sorbitolul este metabolizat la fructoză, din care cauză serveşte ca edulcorant, în hrana diabeticilor. Fiind mai stabil ca glucoza şi fructoza, este preferat pentru obţinerea soluţiilor perfuzabile; în plus, nu influenţează negativ stabilitatea aminoacizilor, astfel încît, la nevoie, i se pot asocia şi aminoacizi diverşi.

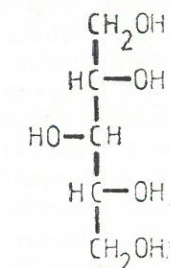
Ca laxativ uşor, sorbitolul se administrează în doze de 20–30 g. Poate înlocui cu succes glicerina în supozitoare laxative sau microclisme, fiind folosit cu precădere în pediatrie, declanşînd în mod reflex procesul de defecare.



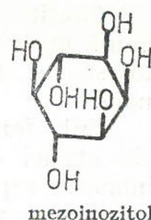
D(—)-sorbitol

D-xilitolul are un gust dulce aproximativ egal cu al zaharozei. Se obţine la prelucrarea lemnului, dar se prepară industrial mai ales prin reducerea xilozei. Este considerat, la ora actuală, a fi edulcorantul cel mai convenabil pentru diabetici. Administrarea sa pe cale bucală nu duce nici la diabetici, nici la omul sănătos la modificări ale glicemiei.

Xilitolul, sorbitolul şi sorboza nu sînt degradate de enzimele bucale, astfel încît preparatele ce le conţin sînt considerate a nu genera carii dentare. Xilitolul reprezintă din acest motiv un edulcorant folosit de fabricanţii de gumă de mestecat negeneratoare de carii.



D-xilitol



Mezoinozitolul răspîndit în regnul vegetal în stare liberă sau sub forma esterului hexafosforic (acid fitic) apare combinat cu ioni de calciu și magneziu. Pentru organismul uman reprezintă o vitamină, după unii cercetători avînd rolul de agent de transport pentru lipide.

Se administrează în doze de 0,5—1 g de trei ori pe zi, mai ales în perioade de efort fizic sau intelectual.

Bibliografie

1. MISRA L. N., HUSAIN A. — Planta Medica 1987, 4, 379.
2. OGATA C., HATADA M., TOMLINSON G., SHIN W. C., KIM S. H. — Nature 1987, 328 (6132), 739.
3. CONSTANTINESCU D. G., HAȚIEGANU E. — Biologia moleculară a celulei vegetale, Edit. medicală, București, 1983.
4. HANSEL R., HAAS H. — Therapie mit Phytopharmaka, Springer Verlag Berlin, 1983.
5. GUNAHERATH G. M. K. B., GUNATILAKA A. A. L., SULTANBAWA M. U. S. — J. Natural Prod., 1982, 45 (2), 140.
6. SOEJARTO D. D., KINGHORN A. D., FARNSWORTH N. R. — J. Natural Prod., 1982, 45 (5), 590.
7. KARLSON P. — Kurzes Lehrbuch der Biochimie für Mediziner und Naturwissenschafler, Thieme Verlag, Stuttgart, ed. XI, 1980.
8. ZELITCH I. — CEN, News, 1979, 57 (6), 28.
9. GOTO T. — Sugars (carbonhydrates), Natural Products Chemistry, ed. K. Nakanishi, Goto T., Ho S., Natori S., Nozoe S., Academic Press New York, vol. II, 1975.
10. BARRY J. M., BARRY E. M. — Elements de biochimie structurale, Ed. Masson, Paris, 1971.

1.1.1. Manna (Mana)

Mana reprezintă sucul concretizat la contactul cu aerul, obținut prin incizarea scoarțelor arborelui *Fraxinus ornus*, popular denumit mojdrean *(Oleaceae)*.

În unele zone, în lipsa acestei specii, se obține o mană de calitate inferioară prin incizarea scoarțelor de *Fraxinus excelsior* și *Fraxinus angustifolia*.

Fraxinus ornus este o specie originară din regiunea mediteraneană, care rareori crește spontan în alte zone ale Europei. La noi crește spontan în sudul Dobrogei iar în Calabria și Sicilia se cultivă pe suprafețe întinse, irigate. Exploatarea arborilor în scopul obținerii manei se face începînd din al optulea an de vegetație și durează aproximativ 12 ani, de la un arbore obținîndu-se într-un singur sezon 500—2000 g mană.

Anual se exploatează aproximativ 1/4 din suprafața trunchiului, prin incizări. O primă incizie, transversală, se face fără a atinge cambiul, la baza trunchiului, la sfîrșitul lunii iulie, începutul lunii august. Zilnic se practică apoi, timp de 2—3 luni de zile cîte o incizie, la o distanță de 4—5 cm sub cea precedentă.

Caractere macroscopice. Prin incizia practicată exudă un lichid vîscos, de culoare brună, cu gust amărui și care, la aer se concretizează, furnizînd o masă albă, cristalină, cu gust dulce.

Sortul cel mai estimat îl reprezintă *manna in lacrimis* care se prezintă sub formă de boabe. Acest sort rezultă în urma exudării sucului prin înțepătura provocată de o hemipteră, *Cicada orni*.

Manna canellata sau mana stalactiformă reprezintă un alt sort comercial, calitativ apropiat de primul; se prezintă sub forma unor bucăți stalactiforme, cu aspect cristalin, poroase, sfărîmicioase, avînd în ruptură o structură granuloasă. Fragmentele, higroscopice, au grosimi de 2—3 cm și 10—15 cm lungime, fiind de culoare galben deschis la exterior și albicioase în interior. Gustul, la început dulceag și plăcut, devine apoi ușor acriu, amărui. Mirosul plăcut, este particular. Acest sort se obține în cazul în care s-a practicat incizarea pe timp frumos.

Dacă incizarea scoarței s-a executat pe timp ploios, mana obținută este de calitate inferioară și poartă denumirea de *manna gerace* (mană grasă).

Este parțial solubilă în apă (1/6).

Compoziție chimică. Alături de apă și săruri minerale, mana de bună calitate conține pînă la 90% D-manitol; F.R. VII prevedea un conținut de minimum 72,5% manitol.

Mai conține cantități variabile de glucoză, fructoză, pînă la 6% maninotrioză și 12% maneotetroză (stachioză).

Soluția apoasă de mană prezintă o fluorescență verzue, care în lumină UV este mult mai puternică și de nuață albastră. Ea se datorește fraxozidei, glicozidă a fraxetolului, de natură cumarinică.

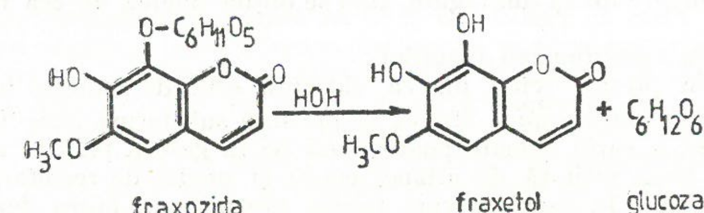


Fig. 210. — Fraxozida și degradarea sa hidrolitică

De asemeni, în mană se găsesc, sub formă de urme, amidon, mucilag, gume, dextrine, tanin.

Acțiune și întrebuințări. Mana se folosește ca laxativ pentru copii, dispersat în lapte, în doze de 5—15 g la copiii pînă la 3 ani și 15—20 g la copiii mai mari; adulților li se administrează, în același scop, 30—60 g odată.

Astăzi, mana ca atare se folosește pe scară redusă, în schimb, principalul său component, D-manitolul este larg utilizat. Datorită importanței sale, cantitățile de D-manitol natural ce se pot obține din mană sînt insuficiente, astfel încît se prepară pe scară largă, prin semisinteză, din glucoză sau zahăr invertit.

1.1.2. Mel Depuratum (Mierea)

Mierea reprezintă produsul de elaborare al albinelor, *Apis mellifica*, familia *Apideae*.

Cu ajutorul limbii sale lungi, păroase, albina recoltează nectarul din flori pe care îl depozitează în aparatul său digestiv (guşă şi intestin), pînă ajunge la stup unde îl regurgitează, depunîndu-l în faguri. Nectarul astfel depozitat, iniţial de provenienţă vegetală, suferă, sub influenţa diferitelor enzime, cu care vine în contact, pe parcursul stocării, o serie întreagă de transformări chimice, astfel încît mierea este considerată ca un produs animal. Zaharoza existentă în nectarul cules, suferă în tubul digestiv al albinei în primul rînd o hidroliză enzimatică, catalizată de invertaza furnizată de insectă. Se formează astfel glucoză şi fructoză (zahăr invertit).

Albinele lucrătoare care activează în interiorul stupului primesc de la culegătoare nectarul invertit pe care, la rîndul lor îl transformă în continuare. Picătura de miere preluată de la culegătoare va fi scoasă în mod repetat pe vîrful limbii pentru a elimina surplusul de apă existent în această picătură. Odată cu această operaţie, picăturii de miere i se adaugă secreţia glandelor faringiene ale albinei, care conţine catalază ce va transforma parte din glucoză în acid gluconic, care îi conferă mierii elaborate, conservabilitate în timp. După depozitarea sa în fagure, mierea necesită un timp de maturare de 8—10 zile (în care continuă procesele enzimatice), după care este aptă pentru a fi căpăcită. Căpăcirea are rolul de a izola mierea, deoarece ea este higroscopică. Chiar şi după căpăcire, procesele enzimatice din miere continuă.

Mierea se recoltează începînd din luna mai şi pînă cînd se răceşte timpul; recoltarea se face prin trei procedee:

— scurgere liberă din fagure, cînd se obţine mierea de cea mai bună calitate;

— prin centrifugarea fagurilor;

— prin presare, cînd mierea obţinută este de calitate inferioară.

Caractere macroscopice. Mierea se prezintă sub forma unui lichid vîscos, limpede, a cărui culoare poate varia de la galben pînă la roşcat, în funcţie de flora vizitată de albine, epoca şi modul de recoltare. La fel variază mirosul. În cazul în care mierea prezintă un miros dezagreabil, este posibil ca albinele să fi recoltat necatarul şi de la o seire de flori ale unor plante toxice *(Datura, Aconitum, Rhododendron)*, fiind ea însăşi toxică.

Are gust dulce, aromat.

Conservată în timp, devine tot mai consistentă, începînd să cristalizeze, de la fund spre suprafaţă, pînă cînd toată masa capătă un aspect granulos. Cristalizarea mierii se datoreşte conţinutului în glucoză, indicînd prin aceasta că este naturală. Sorturile de miere cu procent de glucoză mai ridicat decît cel de fructoză, cristalizează mai repede (mierea de rapiţă), invers, cele în care predomină fructoza (mierea de salcîm). Prin uşoară încălzire mierea cristalizată devine lichidă.

Densitatea poate varia între 1,39—1,44 iar pH-ul între 3,3—4,9.

Compoziţie chimică. Dependent de florile de la care albinele au recoltat nectarul precum şi de perioada de extracţie, compoziţia chimică a mierii variază în limite largi. În mare, se consideră că mierea florală conţine: apă 17—18%; glucide nereducătoare 1,3—1,7%; oze reducătoare 70—75%; gume şi dextrine 0,10—0,25%; substanţe minerale 0,3—1%; proteine 0,3—0,6%; acizi organici 0,25—0,50%; acid ascorbic 100 mg%;

acid formic 0,1—0,37 mg% precum şi alte vitamine, enzime, hormoni şi inhibine.

Cantitatea de glucide existentă în mierea monofloră este foarte diferită, ca şi raportul dintre glucoză şi fructoză.

Pe lîngă conţinutul în glucide, de importanţă biologică sînt şi o serie de alte componente ale mierei: aminoacizi (prolină, acid aspartic, acid glutamic, serină, glicocol, lizină, tirozină, arginină, leucină, valină, metionină), acizi organici (acid malic, tartric, citric, lactic, oxalic, succinic, formic), vitamnie (acid ascorbic, pantotenic, folic, nicotinic, vitaminele B_1, B_2, B_3, B_6, A) macro- şi microelemente.

Acţiune şi întrebuinţări. Mierea, mult folosită în trecut, serveşte la prepararea unor forme farmaceutice cum ar fi: melite, oximelite, pilule cu iodură feroasă, în acestea din urmă funcţionînd atît ca principiu activ cît şi ca excipient. În vechile farmacopei a figurat ca produs oficinal.

În ultimele două decenii, un avînt deosebit a luat apiterapia — ramură a terapiei naturale, constituind o alternativă terapeutică în cadrul căreia se utilizează preparate medicamentoase obţinute din produse apicole.

Soluţii 30% miere s-au utilizat cu succes fie sub forma aerosolilor, în tratamentul rinitelor, faringitelor, sinuzitelor, laringitelor, fie sub forma aplicaţiilor locale în cazul plăgilor şi rănilor atrofice şi purulente; cu aceeaşi soluţie s-au tratat stomatita, faringita, laringita şi colpita, aplicarea făcîndu-se sub formă de gargară. Autorii susţin că efectele acestui mod de terapie s-ar datora calităţilor antibacteriene, antiinflamatorii, imunostimulatoare, regeneratoare, expectorante, analgezice, sedative, hiposensibilizatoare. Tratamentul asigură în 86% din cazuri un efect permanent, dar pentru obţinerea unui răspuns terapeutic pozitiv, importantă este şi alegerea corectă a sortului de miere. Astfel, în măsura în care se urmăreşte şi un oarecare efect sedativ, se va alege mierea de tei; dacă efectul urmează a fi analgezic, calmant, antiseptic, se va prefera mierea de mentă. Mierea de trifoi pare să aibă calităţi diuretice şi expectorante mai evidente în timp ce mierea de salcîm are acţiune de calmare a tusei. O acţiune antiseptică şi antiinflamatoare este asigurată de mierea de conifere, iar în cazul în care se urmăreşte o acţiune antispastică, antiseptică şi sedativă se foloseşte mierea polifloră, care conţine şi roiniţă.

La noi în ţară, T. Goina a experimentat produsul *Mel rosatum* în tratamentul aftelor bucale, cu rezultate foarte bune.

1.1.3. Graminis rhizoma

Produsul, denumit şi *Rhizoma Arvensis*, reprezintă rizomii recoltaţi de la specia *Agropyrum repens* (sin. *Triticum repens*), din familia *Gramineae*, denumit popular pir.

Produsul, cunoscut de multă vreme a fost menţionat în operele lui Theophrast, Dioscoride şi Plinius.

Recoltarea. Pirul se recoltează prin aratul suprafeţelor pe care este răspîndit, după care se adună cu grapa şi se scutură de pămînt cu furca, se spală într-un curent de apă rapid, apoi se condiţionează.

Caractere macroscopice. Produsul este format din bucăţi cilindrice, prevăzute cu noduri şi internoduri, la noduri avînd resturi din tecile

frunzelor, la bază, resturi de rădăcini, iar internodurile fiind mai scurte, în această porțiune.

Suprafața este lucioasă, internodurile sînt fistuloase și au un lumen redus. Sînt groase de aproximativ 2 mm și lungi de 15—20 cm. Culoarea este galben deschis, sînt lipsite de miros și au un gust slab dulceag.

Caractere microscopice. Într-o secțiune transversală, de la exterior la interior, se poate observa următoarea succesiune de țesuturi: o epidermă urmată de o hipodermă, destul de dezvoltată, ce acoperă împreună scoarța. Aceasta se termină cu un periciclu care este strîns lipit de endoderma ce mărginește cilindrul central.

În interiorul cilindrului central, pe o bandă relativ îngustă de țesut fundamental, sînt dispuse, alternativ, fascicolele libero-lemnoase.

Centrul secțiunii este ocupat de o cavitate centrală.

Compoziția chimică. Rizomul de pir conține 5—8% triticină și inulină, polifructozani ce diferă între ei prin gradul de polimerizare (inulina este un polimer mai înalt decît triticina).

Mai conține mucilag, probabil o saponină, urme de ulei eteric, săruri de potasiu și acid salicilic.

De asemenea, în compoziția sa se mai găsesc carotenoide și vitamine din complexul B, iar din uleiul volatil s-a izolat agropiernul care aparține unei clase noi de substanțe naturale, descoperite în plante. Aceste substanțe, denumite poliine, sînt derivați ai acetilenei. Agropirenul se

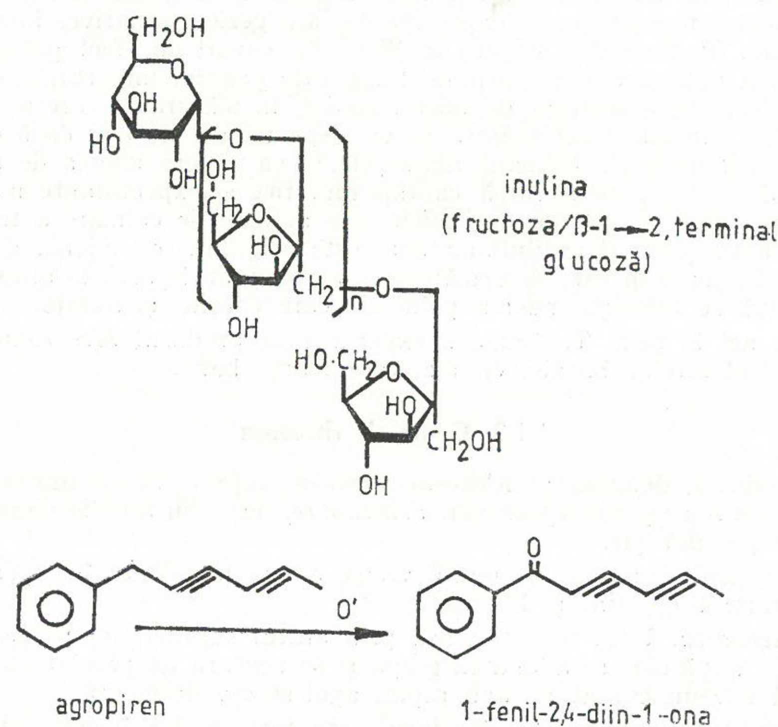


Fig. 211 — Structurile inulinei, agropirenului și a derivatului oxidat

pare că explică proprietățile antimicrobiene și fungistatice ale uleiului din rizomul de pir.

Acțiunea antibiotică s-ar datora formării unei cetone prin oxidarea, foarte ușoară, a agropirenului în prezența oxigenului.

Acțiune și întrebuințări. Rizomul de pir are acțiune diuretică, depurativă, diaforetică. De asemenea, are o acțiune cardiovasculară, scăzînd presiunea arterială temporar și proporțional cu doza administrată.

Intră în compoziția ceaiului diuretic și sudorific și se folosește singur sau asociat în tratarea stărilor inflamatorii ale aparatului genitourinar și ale tubului digestiv.

1.1.4. Amylum (Amidonul)

Amidonul reprezintă cel mai important produs rezultat prin procesul de fotosinteză, în plante. În timp ce unele organisme vegetale (plantele monocotiledonate) transformă imediat rezultatul procesului lor fotosintetic în zaharoză pe care apoi o transportă la organele de rezervă unde va fi prelucrată în material de rezervă, dicotiledonatele, cu un metabolism mai complicat, transformă glucoza rezultată prin fotosinteză într-un așa numit amidon de tranziție. Această transformare se realizează la nivelul cloroplastelor. Acest amidon format în frunze nu are un grad de polimerizare foarte înalt, este ușor degradabil și nu poate fi pus în evidență cu reactivi specifici ai amidonului farmaceutic.

În timpul nopții, acest amidon de tranziție este hidrolizat, probabil ca urmare a unei reacții de fosforoliză, transformat în zaharoză, ca diholozidă circulantă, pentru ca ajunsă în organele de rezervă ale plantei (fructe, semințe, organe subterane), să sufere, la nivelul amiloplastelor din celule, un nou proces de polimerizare, al cărui rezultat va fi amidonul de rezervă.

Echipamentul enzimatic utilizat de plante în procesul de polimerizare al glucozei la maltoză, respectiv al maltozei la amidon, este deosebit de complex, gradul de polimerizare al amidonului de rezervă fiind mult mai înalt ca cel al amidonului de tranziție. Produsul utilizat în tehnică, alimentație și industria farmaceutică îl reprezintă amidonul de rezervă.

F.R. X prevede ca oficinal amidonul de grîu, de porumb și de cartofi, care de altfel reprezintă sorturi de amidon oficializate de toate farmacopeile. În afara acestora, unele farmacopei oficializează și alte sorturi de amidon (tabelul 21).

După cum se poate deduce, amidonul nu se găsește în țesuturile vegetale în stare amorfă, nestrcturată, ci sub formă granulară, cu o constituție stratificată.

Din punct de vedere macroscopic, amidonul se prezintă sub forma unei pulberi albe sau a unor fragmente aglomerate, fără gust și fără miros. Este insolubil în apă rece și solvenți organici, în apă fierbinte umflîndu-se și formînd coca de amidon.

Este solubil în soluția 60% de cloralhidrat.

Microscopic, sorturile de amidon pot fi diferențiate datorită aspectului diferit al granulelor.

TABELUL 21

Sorturile de amidon cele mai frecvent oficializate şi utilizate în industria farmaceutică şi cosmetică

Sortul de amidon	Specia furnizoare	Familia	Organul	Conţinut g%	Caractere, dimensiunea granulelor
Amylum Maydis (amidon de porumb)	*Zea mays*	*Poaceae*	cariopsă	60	10–20 µm, hil vizibil, granule muchiate
Amylum Tritici (amidon de grîu)	*Triticum sativum*	*Poaceae*	cariopsă	65	granule mari 25–45 µm, granule mici 2–7 µm, hil vizibil, stratificaţia puţin vizibilă
Amylum Orizae (amidon de orez)	*Oryza sativa*	*Poaceae*	cariopsă	75	granule mici 4–6 µm, stratificaţia puţin vizibilă
Amylum Solani (amidon de cartofi)	*Solanum tuberosum*	*Solanaceae*	tubercul	18–22	granule mari, ovale, 30–100 µm, hil excentric, vizibil, stratificaţia evidentă
Amylum Marantae	*Maranta arundinacea*	*Marantaceae*	tubercul	10–12	
Amylum Manihot	*Manihot aesculenta*	*Euphorbiaceae*	bulb		
Amylum Sagi	*Metroxylon sagu*	*Arecaceae*	parenchim medular	40	

Stratificarea în interiorul granulei de amidon poate fi concentrică *(Amylum Solani, Amylum Tritici)* sau inobservabilă *(A. Maydis, A. Orizae)*. Se pare că stratificaţia reprezintă un proces de depunere periodic, dar explicaţia acestei ritmicităţi nu este cunoscută. Hilul în formă de X sau Y indică faptul că granula are un caracter de sferocristal, fiind deci formaţiuni sferice cu o structură radială mai mult sau mai puţin evidentă.

Compoziţia chimică. Granula de amidon, fiind o formă de rezervă intracelulară a unei substanţe glucidice, nu este compusă dintr-o substanţă chimic unitară ci din doi glucani. Cu un grosisment convenabil, dar încă mai bine în lumină polarizată, se pot vedea cu uşurinţă straturi de depunere grupate concentric sau excentric în jurul unui centru de formare, denumit hil. Acest aspect stratificat se datoreşte densităţii diferite a moleculelor aflate în diferitele straturi precum şi conţinutului diferit de apă inclusă în structurile polimerilor.

De altfel, între diferitele zone de depunere există şi deosebiri de ordin chimic. În partea centrală a granulei de amidon (reprezentînd 15–20% din totalul materialului), aceasta este constituită din amiloză, în timp ce straturile exterioare (80–85%) sînt constituite din amilopectină.

Amiloza este un polimer al α-maltozei, în care unităţile monomer sînt legate 1,4-α-glicozidic, sub forma unei catene liniare. În granula de amidon, molecula de amiloză este dispusă în spirală revenind pentru fiecare circuit al spiralei 3 unităţi glucopiranoză. Amiloza are un grad de

polimerizare destul de înalt (1500–4000 unităţi glucoză) şi o greutate moleculară de ordinul 10^4–10^5. Fracţiunea nu poate fi concepută ca un polimer unitar în ceea ce priveşte numărul unităţilor de glucoză constituiente; amiloza reprezintă mai curînd un amestec de omologi cu un spectru de polimerizare foarte variabil.

Amilopectina este constituită şi ea din unităţi de α-D-glucopiranoză, dar spre deosebire de amiloză, acestea nu sînt legate numai 1,4-α-glicozidic, ci şi 1,6-α-glicozidic. De aici rezultă, că molecula de amilopectină este ramificată; ea este formată dintr-o catenă principală, în care unităţile de glucopiranoză se leagă 1,4-α-glicozidic, pentru ca tot la a opta sau noua unitate de glucopiranoză să apară o ramificaţie, în sensul fixării de catena principală, printr-o legătură 1,6-α-glicozidică, a unei catene secundare, constituită la rîndul ei, din 15–25 unităţi glucopiranoză. Greutatea moleculară medie a amilopectinei este de 500.000–1.000.000. D.

În ceea ce priveşte conformaţia (aranjamentul spaţial) moleculei de amilopectină, se cunoaste încă prea puţin. Este discutată posibilitatea aranjării sale după un model „floral" (ornamental) după un model „ramificat", în genul unei crengi şi, respectiv, după un model de ramificare de tip „arborical".

Unităţile diholozidice socotite a fi monomeri ai amilopectinei sînt maltoza (glucopiranozil-α-1-4-glucopiranoză) şi izomaltoza (glucopiranozil-α-1-6-glucopiranoză). (fig. 212).

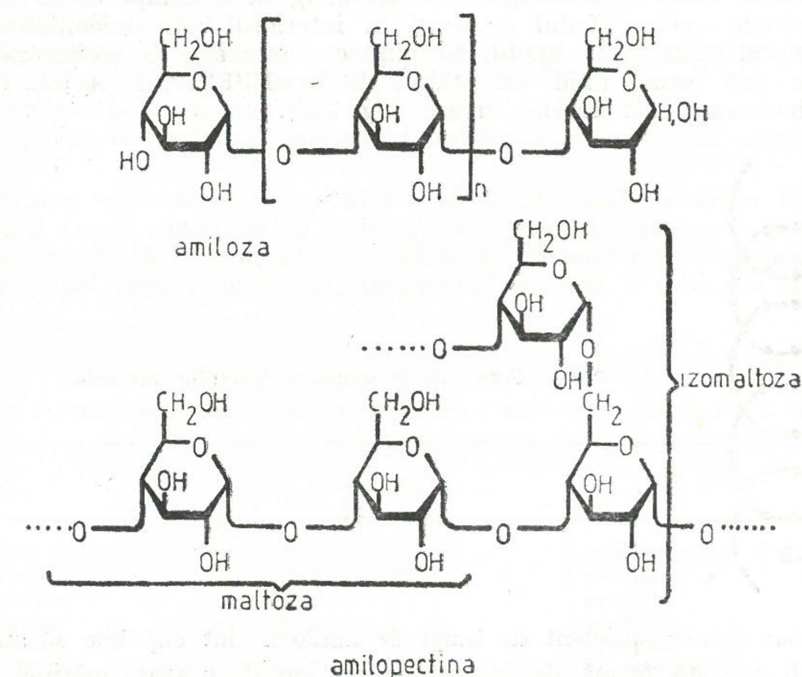


Fig. 212 — Structurile amilozei şi amilopectinei

În apă rece, amidonul nu este solubil. Dacă însă, tratăm acelaşi amidon cu apă fierbinte (70—80 °C), obţinem aproape selectiv o soluţie de amiloză care este extrasă mai uşor din granule, difuzînd mai repede. În realitate însă, amilopectina e mult mai solubilă în apă fierbinte ca amiloza; în plus, aceasta din urmă are o tendinţă crescută de retrogradare, înţelegînd prin aceasta o repliere ordonată a mai multor molecule, cu formarea unei structuri cristaline, însoţită de o scădere considerabilă a solubilităţii în apă. Nu este deci vorba de o solubilitate în apă a amilozei faţă de insolubilitatea amilopectinei, ci doar de o diferenţă a vitezelor lor de solubilizare şi difuzie din granula de amidon.

Amiloza, în soluţie, se colorează în albastru închis la tratare cu iodul, în timp ce amilopectina dă o coloraţie slabă, roz-violacee. Coloraţia albastră descrisă pentru amiloză este de fapt, datorată aşezării în spaţiu a moleculei de amiloză în soluţie apoasă, aşezare care conduce la formarea unei combinaţii de incluziune cu iodul. Aşa cum am arătat, unităţile de glucopiranoză din molecula amilozei sînt legate $\alpha 1 \rightarrow 4$; dar oxidrilul din poziţia 1 se găseşte plasat axial, în timp ce gruparea OH a carbonului 4 este orientată ecuatorial. De aici rezultă o aşezare specială a catenei în spaţiu, în soluţie apoasă amiloza formînd o spirală, un helix de dreapta (comparabil cu α-helixul proteinelor). Fiecare pas al spiralei este constituit din 6 unităţi glucopiranoză. Resturile polare sînt plasate în exteriorul planului pasului, determinînd, de fapt, formarea soluţiei coloidale. Astfel, în interiorul helixului se formează un canal în care se plasează, comparativ, puţine grupări polare, ceea ce face ca mediul intern (aflat către axul imaginar al spiralei), să se comporte ca un solvent organic apolar. Iodul se leagă în interiorul helixului amilozic, ca în interiorul unui tunel lipofil, formînd o combinaţie de incluziune, găsindu-se sub forma unui ion stabil, de tipul $3I_2 2I^-$, dispus, la rîndul lui sub forma unei catene liniare (fig. 213).

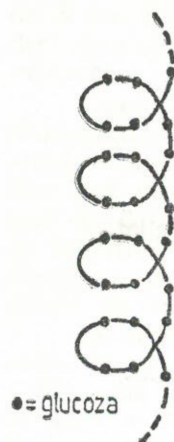


Fig. 213 — Formarea în soluţie a helixului amilozic

Doar catene suficient de lungi de amiloză sînt capabile să stabilizeze sub această formă de incluziune un ion de o atare mărime. Prin încălzire, întreagă această orientare în spaţiu a moleculei de amiloză se

deteriorează, coloraţia albastră dispărînd, pentru a reapare însă, la răcire, cînd structura iniţială se restaurează.

Combinaţia de incluziune descrisă poate conţine pînă la 20% iod.

Spre deosebire de amiloză, amilopectina se colorează cu iodul în roz-violaceu, deoarece combinaţia de incluziune pe care o dă aceasta cu iodul nu conţine mai mult de 0,8% iod.

Atît la amiloză, cît şi la amilopectină, unităţile de glucoză sînt esterificate cu acid fosforic; numărul resturilor de acid fosforic ce esterifică glucoza amilopectinei este însă simţitor mai mare comparativ cu amiloza.

Diferenţele structurale ale celor două componente ale amidonului sînt evidente şi prin prisma comportării lor faţă de hidroliza enzimatică.

Hidroliza enzimatică a amidonului se face cu ajutorul aşa numitelor α- sau β-amilaze. α-amilazele sînt foarte răspîndite în regnul vegetal şi animal, caracterizîndu-se prin aceea, că atacă molecula în interiorul ei; ca urmare, acestea se descompun în fragmente de dimensiuni mai mari, dextrinele, care apoi, la rîndul lor, sînt scindate la maltoză respectiv la amilopectină, maltoză şi izomaltoză. În final, maltoza şi izomaltoza sînt hidrolizate şi ele pînă la glucoză.

Faţă de α-amilaze, care sînt endoamilaze, β-amilazele ca exoamilaze, hidrolizează glucanii începînd de la capetele catenei, cu formare de maltoză. Din acest motiv, amidonul sub formă granulară poate fi hidrolizat numai de α-amilaze, β-amilazele fiind capabile doar de a hidroliza dextrinele.

Dextrinele formate în cursul hidrolizei se comportă şi ele diferit, faţă de iod şi alcool, fapt redat şi în tabelul 22.

Amiloza poate fi separată de amilopectină prin dizolvarea amidonului în apă, la temperatură ridicată şi fracţionare cu ajutorul n-butanolului.

Reacţii microchimice. La tratarea secţiunilor sau pulberilor vegetale cu soluţie Lugol, granulele de amidon din interiorul celulelor se colorează în albastru. Dacă conţinutul în amidon al celulelor este prea bogat iar soluţia Lugol prea concentrată, preparatul capătăt o coloraţie albastru

TABELUL 22

Modul de comportare a produselor de degradare a amidonului faţă de iod şi alcool

	Iod	Alcool
Amidon	albastru	insolubil
Amidon solubil	albastru-violet	precipită
Amilodextrine	violet	precipită
Eritrodextrine	roşu	precipită
Acrodextrine	galben	precipită
Maltodextrine	incolor	nu precipită
Maltoză	incolor	nu precipită
Glucoză	incolor	nu precipită

închis pînă la negru. Pentru o bună observare la microscop, soluţia Lugol se va dilua în mod convenabil.

Mai comodă este folosirea reactivului Steinmetz care colorează granulele de amidon în violet pal şi care, datorită proprietăţii sale de a clarifica preparatul, conduce la o conturare bună a granulelor de amidon, astfel încît hilul şi stratificaţia devine vizibilă.

Acţiune şi întrebuinţări. Amidonul îşi găseşte o largă utilizare în industria textilă, alimentară, farmaceutică şi cosmetică datorită calităţilor sale.

În principal amidonul se foloseşte :

1) în alimentaţie sau în scop terapeutic, ca dietetic şi mucilaginos, deoarece în intestin este complet metabolizat ;

2) datorită capacităţii sale de absorbţie a secreţiilor şi a grăsimilor dermice, a calităţilor sale răcoritoare şi de alunecare, în prepararea unor paste în tratamentul unor răni cu secreţii abundente, tocmai ca bază absorbantă. Datorită aceloraşi calităţi se utilizează ca bază în prepararea pulberilor antiinflamatoare pentru uz pediatric, fiind indicate în igiena sugarilor, pentru a absorbi din pliurile pielii transpiraţia sau alte secreţii (excreţii) ; cu cît amidonul este mai fin, cu atît suprafaţa fiind mai mare, efectul răcoritor al unor astfel de preparate va fi mai evident. În acest scop se folosesc pulberile gramineelor, dintre care, amidonul de orez este cel mai fin. Acest amidon se utilizează şi pentru obţinerea pudrelor şi fardurilor (fonduri de ten). Pentru o bună conservare unor astfel de preparate li se adaugă întotdeauna antiseptice care evită infectarea şi degradarea produsului.

3) pentru capacitatea sa de a forma un gel (coca de amidon) se utilizează în industria farmaceutică ca liant ; în timp ce, datorită proprietăţii de gonflare, funcţionează, în acelaşi preparate (comprimate, drageuri), ca dezagregant. Poate fi folosit ca viscozifiant.

4) pentru obţinerea industrială a glucozei, etilenglicolilor şi dextrinelor ;

5) pentru semisinteza hidroxietilamidonului, utilizat ca înlocuitor de plasmă ;

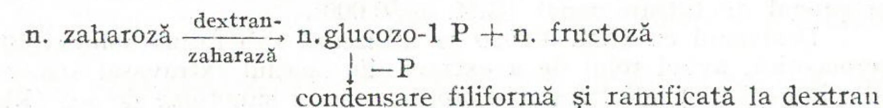
6) în scopul preparării apreturilor în industria textilă, a unor adezive.

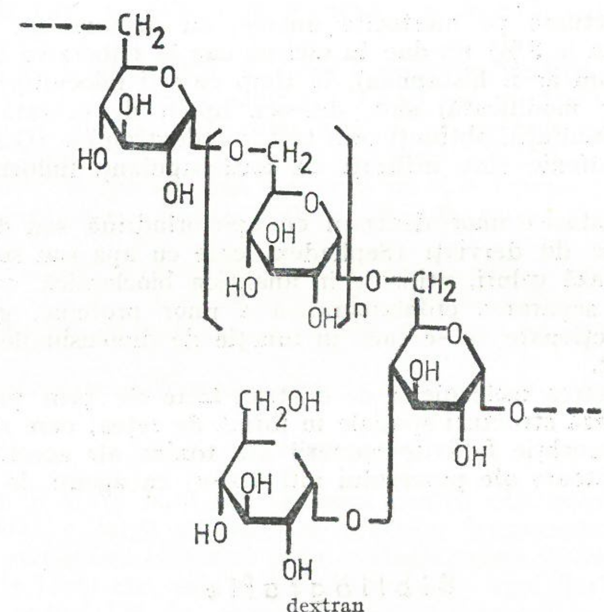
1.1.5. Dextranul

Dextranul reprezintă produsul activităţii metabolice a unor bacterii din genul *Leuconostoc (L. mesenteroides, L. dextranicum)* sau *Acetobacter* precum şi a unor ciuperci *(Aspergillus)*, capabile a polimeriza glucoza sau zaharoza exogenă la un homoglucon macromolecular. Reacţia de polimerizare este guvernată de o enzimă (dextranzaharaza) care pare a fi localizată pe faţa externă a membranei bacteriene. Energia necesară reacţiei provine prin scindarea zaharozei şi reprezintă energia înmagazinată în legătura glicozidică dintre glucoză şi fructoză.

În cursul polimerizării, catena dextranului creşte prin „inserţia" a cîte unei noi unităţi glucoză la capătul reducător a catenei polimerului. Enzima bacteriană se pare că, odată fixată la capătul reducător al catenei polimerului dextranic rămîne ataşată acestei catene pînă la stoparea din exterior a reacţiei.

S-ar putea deci, schematiza biosinteza dextranului după cum urmează :





dextran

Reacţia în sine este una de transglicozidare, avînd două situsuri de legare pentru grupările glucozil activate. Dextranii ce se formează cu greutăţi moleculare foarte mari (de ordinul 10^6—10^8) sînt macromoleculele formate dintr-o catenă principală, în care unităţile de glucoză sînt legate între ele α-1, 6-glicozidic (90%). După aproximativ 20 unităţi de glucoză apare cîte o ramificare catenară, în care legătura dintre catena principală şi ramificaţie poate fi α-1,2, α-1,3 sau α-1,4 (legăturile de ramificare nu depăşesc 10% din totalul lor). Practic, dextrani se obţin industrial prin adăugarea la o soluţie de zaharoză a unei culturi bacteriene corespunzătoare, după filtrarea acesteia. La terminarea procesului de polimerizare, dextranii se precită cu metanol din mediul de reacţie, după care sînt supuşi unui proces de degradare hidrolitică, pentru scurtarea convenabilă a catenei pînă la obţinerea unor polimeri cu greutăţi moleculare între 40.000—75.000 D.

Solubilitatea dextranilor este în funcţie de mărimea moleculei, ea descrescînd odată cu creşterea masei moleculare. Din amestecul rezultat ca urmare a hidrolizei dirijate, dextranii se fracţionează cu ajutorul etanolului sau al acetonei.

1) Dextranii cu G.M. 40.000 — 70.000D sînt folosiți în terapeutică ca înlocuitori de plasmă, în pierderi masive de sînge.

Polimerii cu G.M. 60.000 (tip Macrodex) reprezintă înlocuitori de plasmă pentru substituirea volumului, în șoc hemoragic. Soluțiile 6% obținute în ser fiziologic rămîn 12—24 ore în organism deoarece depășesc ușor pragul de filtrare renal (G.M. ± 50.000).

Dextranul cu G.M. 40.000 se utilizează sub forma soluției 10%, hiperoncotică, avînd rolul de a extrage din spațiul extravasal apa, aducînd-o în capliare; se folosește în profilaxia unor simptome de șoc (Rheomacrodex).

Studii efectuate pe mastocite umane, au demonstrat, că soluțiile de dextran (pînă la 3%) nu duc în nici un caz la eliberarea unor mediatori alergeni (cum ar fi histamina), în timp ce alți înlocuitori de plasmă (gelatina chimic modificată) sînt, deseori, lipsiți de această calitate.

2) Dextransulfații, obținuți prin tratarea dextranilor (G.M. 20.000 D) cu acid clorosulfonic sînt utilizați ca anticoagulanți (înlocuitori ai heparinei).

3) Prin tratarea unor dextrani cu epiclorhidrină sau diclorhidrină se obțin o serie de derviați (Sephadex) care cu apa sau soluțiile unor electroliți formează geluri, utilizate în analitica biochimică, ca filtru molecular, pentru separarea cromatografică a unor proteine, glicoproteine sau enzime, fracționare ce se face în funcție de dimensiunile moleculare ale substanțelor.

4) Prin legarea moleculelor de dextran între ele prin punți de glicerină, se formează structuri spațiale în formă de rețea, care se utilizează ca agenți de absorbție față de bacterii sau toxine ale acestora, față de substanțe generatoare ale procesului inflamator, ca agenți de cicatrizare, pentru răni.

Bibliografie

1. RADECK W., ROEBRUCK P., SCHMUTZLER W. — Arzneim. Forsch., 1986, 36 I, (5), 881
2. HÄNSEL R. — Pharmazeutische Biologie-Spezieller Teil, Springer Verlag, Berlin, vol. II, 1980.

1.1.6. Gossypium depuratum

Conform F.R. X produsul reprezintă vata hidrofilă, alcătuită din perii tectori proveniți de pe tegumentul seminal al diverselor specii de *Gossypium*, din familia *Malvaceae*, denumit popular bumbac. Farmacopeea în vigoare prevede ca acești peri să fie separați de impurități, degresați, cardați și albiți.

Deoarece în traducere, *Gossypium depuratum* înseamnă de fapt bumbac purificat, o serie de farmacopei, printre care Ph.E. II și F.I. au adoptat pentru vată denumirea *Lanugo gossypii absorbens*.

Caractere macroscopice. Se prezintă sub formă de fire lungi, de cel puțin 14 mm, avînd un diametru aproximativ 40—150 nm; sînt aglomerate într-o masă de culoare albă, pufoasă, ușoară, ce se desprinde în fîșii datorită operației de dărăcire.

Răsfirată în fîșii subțiri, vata nu trebuie să prezinte aproape deloc noduri.

Nu prezintă gust și miros.

Caractere microscopice. La microscop, perii tectori se observă a fi unicelulari, cu pereții subțiri și lumenul larg, turtiți și torsionați din loc în loc, cu un diametru în jur de 150 nm.

Nu trebuie să prezinte și alte fibre străine, diferite ca alcătuire morfologică.

Compoziția chimică. Sînt alcătuiți aproape numai din celuloză, pînă la 90%. Mai conțin și o ușoară cuticulă, din care cauză, la tratare cu cloroiodură de zinc, se colorează în violet. Se dizolvă în timp în soluția cuproamoniacală.

Condiții de puritate. FR X pune o serie de condiții ca vata hidrofilă să corespundă scopurilor sanitare. Astfel, ea nu trebuie să prezinte impurități din plantă și nici chiar noduri. Nu trebuie să conțină substanțe grase, rezine.

Să nu aibă reacție alcalină și nici să nu dea reacția pozitivă pentru substanțe reducătoare, cloruri, sulfați, ioni de calciu și agenți de înălbire.

O condiție indispensabilă este cea a hidrofiliei, conform căreia, o cantitate de 0,50 g vată pusă la suprafața apei conținută într-un cilindru gradat de 1000 ml, trebuie să se îmbibe și să se scufunde în cel mult 10 secunde.

Din bumbac se obține și tifonul, *Tela gossypii absorbens*.

1.1.7. Celuloza și derivați

Celuloza în stare pură este folosită pentru obținerea unor derivați care au căpătat o largă utilizare în practica farmaceutică.

Pentru prepararea celulozei pure, materia primă de origine vegetală, vată, pastă de lemn etc, este degresată cu eter, apoi fiartă îndelung cu hidroxid de sodiu 1% în scopul îndepărtării complete a substanțelor liposolubile și saponificabile. Industrial se autoclavează în prezența unor soluții alcaline de bisulfit de sodiu care dizolvă și ligninele.

În felul acesta, se obține celuloza aproape chimic pură, care se spală cu apă și se usucă la sfîrșit.

La microscopul electronic, celuloza arată a fi formată din fibre, alcătuite la rîndul lor din macromolecule conținînd cîteva sute de molecule de glucoză. Au o greutate moleculară putînd ajunge pînă la 1500 D și sînt asociate cîte 40—50 în formațiuni longitudinale, orientate paralel cu axa longitudinală a fibrei, de 600—650 nm lungime și numite cristalite.

Cristalitele sînt legate între ele prin legături slabe, lăsînd spații libere prin care poate să pătrundă ușor apa, reținută ca apă de hidratare, de gonflare. Pe de altă parte, aceleși legături slabe, prin intermediul funcțiilor oxidril, permit asocierea în agregate macromoleculare uriașe care o fac insolubilă în apă.

Pulberea microcristalină de celuloză se utilizează ca bază chimic inertă, pentru obținerea unor preparate dermice. În acest scop se dis-

persează celuloza (în proporție de 8%) în apă (sau alt solvent hidratant), la moara coloidală, dimensiunea microcristalelor nedepășind 5 nm.

Datorită calităților pe care le are celuloza, în practica medicală se folosește tot mai mult vata de celuloză, *Lanugo ligni depuratum* și tifonul din fibre de celuloză, *Tela depurata*. Capacitatea lor de absorbție și gonflare în contact cu secrețiile organismului sînt mult mai mari ca ale vatei și tifonului din bumbac (*Tela gossypii absorbens*).

În acest scop, lemnul este tratat pentru extracția celulozei, sub formă de xantogenat, apoi acesta este prelucrat pentru obținerea vîscozei. Fibra de vîscoză obținută se taie de o anumită lungime, cînd se obține *Lanugo ligni depuratum* sau se țese, cînd rezultă *Tela depurata*.

1) *Metilceluloza* (tiloza) se obține prin eterificarea parțială a grupărilor OH ale celulozei cu alcool metilic. Acest metileter al celulozei este solubil în apă și este folosit ca stabilizant pentru emulsii, vîscozifiant, liant.

2) *Carboximetilceluloza* (CMC) este o combinație a celulozei cu acidul glicolic, gruparea carboxil neutralizîndu-se, prin transformarea sa în sare de sodiu. CMC este larg utilizată în practica farmaceutică, ca agent de emulsionare, excipient și dezagregant. În ultimul timp se folosește (în proporție de 5—8%) gelul de CMC sodică (cu sau fără adaos de laurilsulfat de sodiu 1% pentru obținerea unor forme medicamentoase pentru administrarea intravaginală.

3) *Cellulosi acetas phthalas*, reprezintă un dublu ester (ftalic și acetic) al celulozei, utilizat în industria farmaceutică pentru obținerea drageurilor enterosolubile.

4) *Collodium, Collodium elasticum* reprezintă o soluție 3,8-4,2% de dinitrat de celuloză (vată de colodiu) în amestec de eter-acool. Se utilizează pentru obturarea unor răni, precum și pentru îndepăratrea bătăturilor.

Bibliografie

1. GEORGE J., HENTZSCHEL S., HÜNERBEIN B., KÖNIG S., SCHÄFER W. — Pharmazie 1986, 41 (8), 588.
2. PRIMORAC M., TUFEGDŽIĆ N., SEKULOVIĆ D. — Pharmazie, 1986, 41 (4), 292.
3. PRIMORAC M., TUFEGDŽIĆ N., SEKULOVIĆ D. — Pharmazie, 1986, 41 (4), 293.

1.2. Poliuronide

Poliuronidele reprezintă o grupă de compuși macromoleculari, făcînd parte dintre coloizii ozogeni, cu anumite caracteristici fizico-chimice, cele mai importante fiind prezența în moleculă a acizilor uronici și proprietățile coloidale.

Ele constituie, de cele mai multe ori, amestecuri neomogene și provin din degradarea lamelei pectice sau prin gelificarea întregii membrane celulare.

Răspîndire

Principiile poliuronice sînt produși cu răspîndire destul de largă în regnul vegetal, familiile cele mai bogate în astfel de componente fiind: *Malvaceae, Leguminosae, Rosaceae, Plantaginaeae, Rutaceae* precum și algele roșii și brune.

Au fost identificate în toate organele plantelor, neavînd o anumită predilecție. Desigur însă, că pentru aceeași specie, un anumit tip de poliuronidă se localizează îndeosebi într-unul din organe. Astfel, la specia *Acacia senegal*, sediul gumei este în scoarță, pectina se acumulează la *Cydonia vulgaris* în fructe, în timp ce mucilagiile apar în frunze și rădăcini *(Althaea officinalis)*, în flori *(Verbacum sp.)*, în semințe *(Plantago psyllium)*.

Biogeneza

Toate cele trei categorii de poliuronide menționate posedă o origine biogenetică comună.

1. *Pectinele* reprezintă un produs fiziologic normal al organismului vegetal, constituind cimentul intermediar care alcătuiește lamela pectică ce sudează celulele în complexe tisulare (= pectinați de calciu, insolubili) sau fac parte din membrana celulară propriu-zisă (= protopectine, insolubile) respectiv, reprezintă constiuienți citoplasmatici (= pectine, solubile).

Elemenul de bază, precursorul biogenetic al pectinelor îl reprezintă D-glucoza (vezi biogeneza principiilor active) provenită din ciclul fotosintezei, și care, pe de o parte, conduce prin izomerizare la galactoză și mai departe la galactane, fie, prin intermediul acidului glucuronic, la acid galacturonic.

2. *Mucilagiile*, strîns înrudite cu pectinele, conțin în constituția lor galactane, arabane, xilane sau asocieri ale acestora (galacto-arabo-xilane), la care se adaugă sau nu acizi uronici. În funcție de prezența sau absența acizilor uronici din constituția unei poliholozide, mucilagiile se împart în ozuronice și neozuronice (acestea fiind tratate la capitolul de față pe baza proprietăților fizico-chimice și nu a structurii pe care ar presupune-o orice poliuronidă).

3. *Gumele* se formează datorită unei transformări particulare pe care o suferă membrana celulară, proces ce poartă denumirea de gomoză. În cadrul acestui proces, are loc o solubilizare progresivă (parțială sau totală) a membranei celulare, pînă la transformarea sa într-o masă gelatinoasă, care se îngroașă și se umflă în dauna spațiului celular, pînă la dispariția acestuia.

Întîi se gelifică o celulă, apoi un grup de celule, după aceea zone întregi, iar masa de gumă astfel formată înaintează către periferie, absoarbe continuu apă umflîndu-se și creind în zona respectivă o presiune internă apreciabilă. O simplă înțepătură sau existența unei fisuri în țesut va provoca, datorită presiunii interne, expluzarea către exterior a materialului gelificat.

Se pare că acest proces de gomoză este accelerat de o enzimă specifică, gomaza și ar fi un proces fiziologic normal de apărare împotriva secetei a organismului vegetal,respectiv prin acumularea, astfel, a unei mari cantități de apă. În sprijinul acestei teorii ar veni argumentul că

speciile de *Astragalus*, spre exemplu, cultivate în regiuni cu regim hidric normal (în nord), nu mai sintetizează gumă.

Alţi autori, consideră însă procesul de gomoză ca o reacţie de apărare al plantei faţă de traumatismele externe; argumentul în favoarea acestei ipoteze, o consideră astuparea, de către exudat, a orificiului prin care s-a făcut expulzarea.

Structura chimică.

Ca produse naturale, se face o diferenţiere a lor în:

— pectine

— gume şi

— mucilagii, între care însă, practic, nu există o delimitare netă, diferenţierea făcîndu-se dependent de aspectul lor (macroscopic) şi de originea vegetală.

Sînt constituite, în cazuri rare, din 70—100 unităţi, în general însă, din 1000—10.000 unităţi monoholozidice avînd greutăţi moleculare de ordinul 10^3 (pentru polimerii mici) pînă la 10^8 (pentru polimerii înalţi). În ceea ce priveşte aranjamentul intramolecular al unităţilor monoholozidice, acestea se pot constitui într-o catenă liniară sau ramificată, legarea monomerilor între ei putînd fi de tip α- sau β-glicozidic. Legăturile cele mai frecvent întîlnite sînt: 1 → 4; 1 → 6; şi 1 → 3.

La hidroliză acidă, alături de ozele ce intră în constituţia lor, poliuronidele furnizează şi aşa-numiţi acizi uronici.

Cei mai importanţi acizi uronici sînt: acidul D(+)-glucuronic, acidul D(+)-galacturonic, acidul D(—)-manuronic şi acidul D(+)-guluronic.

În măsura în care gruparea carboxil este liberă, în plantă ea este neutralizată, prin transformarea sa în sare de calciu sau magneziu, respectiv, prin esterificare cu alcool metilic.

Pectinele sînt poliuronide filiforme cu G.M. între 20.000—100.000 D, în care acidul D-galacturonic este legat α1 → 4 glicozidic. Aproximativ

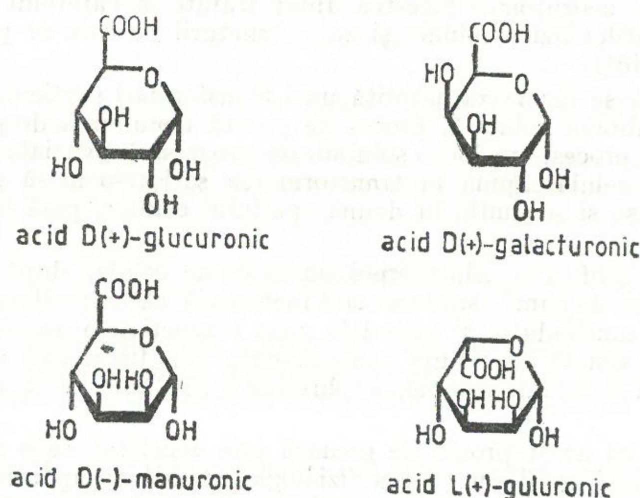
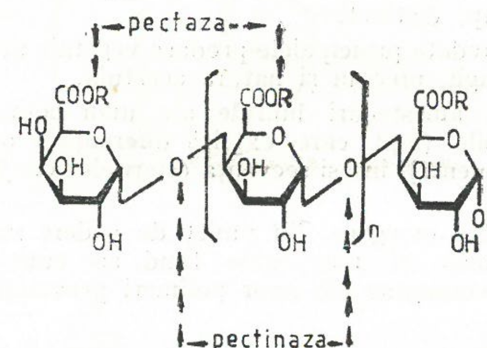


Fig. 214 — Acizii uronici

jumătate din totalul grupărilor COOH sînt transformate în metilester, gradul de esterificare depinzînd în mare măsură de sortul fructului şi de stadiul de coacere al acestuia.

În protopectinele insolubile, catenele liniare poliuronidice sînt legate între ele (constituind adevărate agregate macromoleculare), prin punţi de calciu sau acid fosforic, punţi ce se realizează însă şi între catena de acid pectic şi celuloză. Această caracteristică structurală le face să fie insolubile. Aceste protopectine pot fi degradate prin hidroliză enzimatică, cu aşa-numite protopectinaze, sau prin fierbere, în mediu acid, sub presiune. Protopectinazele hidrolizează protopectina la pectină sau pectinat de calciu şi magneziu, care la rîndul lor pot fi degradaţi, prin acţiunea pectazei, la acizi pectici, respectiv pectaţi de calciu şi magneziu. Dacă protopectinaza are ca rezultat scurtarea lungimii catenei, pectaza scindează legăturile ester, cînd are loc refacerea grupărilor carboxil. În sfîrşit, sub acţiunea pectinazei, care hidrolizează legăturile glicozidice dintre monomerii de



	R
acid pectic	H
pectina	H sau CH_3 (1:1)
pectat	Ca^{2+} sau Mg^{2+}
pectinat	Ca^{2+}/Mg^{2+} sau CH_3

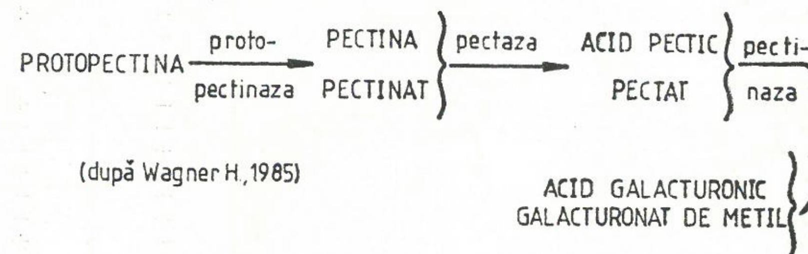


Fig. 215 — Pectine şi hidroliza lor

acid D-galacturonic, acizii pectici și pectații sînt degradați la acidul sau metilesterul acidului corespunzător (fig. 215).

Lanțurile de acizi pectici se leagă între ele prin intermediul ionilor de calciu și magneziu sau prin punți fosforice astfel încît, protopectinele reprezintă macromolecule tridimensionale, explicînd insolubilitatea lor în apă.

Mucilagiile sînt heteropoliholozide cu greutăți moleculare ce se situează, cu aproximație, între $5 \times 10^4 - 10^6$ și care, dependent de natura monomerilor, prezintă caracter acid sau sînt neutre. Caracterul acid al mucilagiilor se datorește prezenței în moleculă a acizilor uronici, în timp ce mucilagiile neutre sînt neozuronice. Lipsa acizilor uronici din această categorie de mucilagii ne-au îndreptățit să le tratăm la capitolul poliholozide neozuronice, dar, deoarece o serie de oxidrili din structura ozelor componente (mai les ale galactozei) se găsesc sub forma esterilor cu acidul sulfuric, proprietățile lor fizico-chimice sînt apropiate cu cele ale mucilagiilor acide. Din acest motiv, mucilagiile se tratează, de preferință, ca un singur grup, distinct.

În tabelul 23 sînt redate principalele produse vegetale utilizate pentru conținutul lor în mucilagii, precum și natura acestuia.

Gumele reprezintă amestecuri hibride ale unor polimeri cu grade de polimerizare variabile (fapt care explică diferențiele de solubilitate dintre fracțiunile componente), însăși secvența diferitelor oze în moleculele de gumă variind.

Clasificare. Cele mai omogene din punct de vedere structural sînt desigur, pectinele, gumele și mucilagiile fiind, așa cum deja arătam, amestecuri variate și neomogene ale unor polimeri proveniți, în general,

TABELUL 23

Produse ce conțin mucilagii

Produs	Mucilag	
	ozuronic	neozuronic
Althaeae radix	+	—
Althaeae folium	+	—
Althaeae flos	+	—
Plantaginis folium	—	+
Psylii semen	+	—
Malvae folium, flos	—	+
Cetrariae lichen	—	+
Farfarae folium, flos	+	—
Lini semen	+	—
Foenugraeci semen	—	
Ceratoniae fructus	—	+
Salep tuber	—	+
Cydoniae semen	+	—
Carragheen	—	+
Tiliae flos	+	—
Laminariae stipes	+	—
Verbasci flos	—	+
Agar-agar	+	—

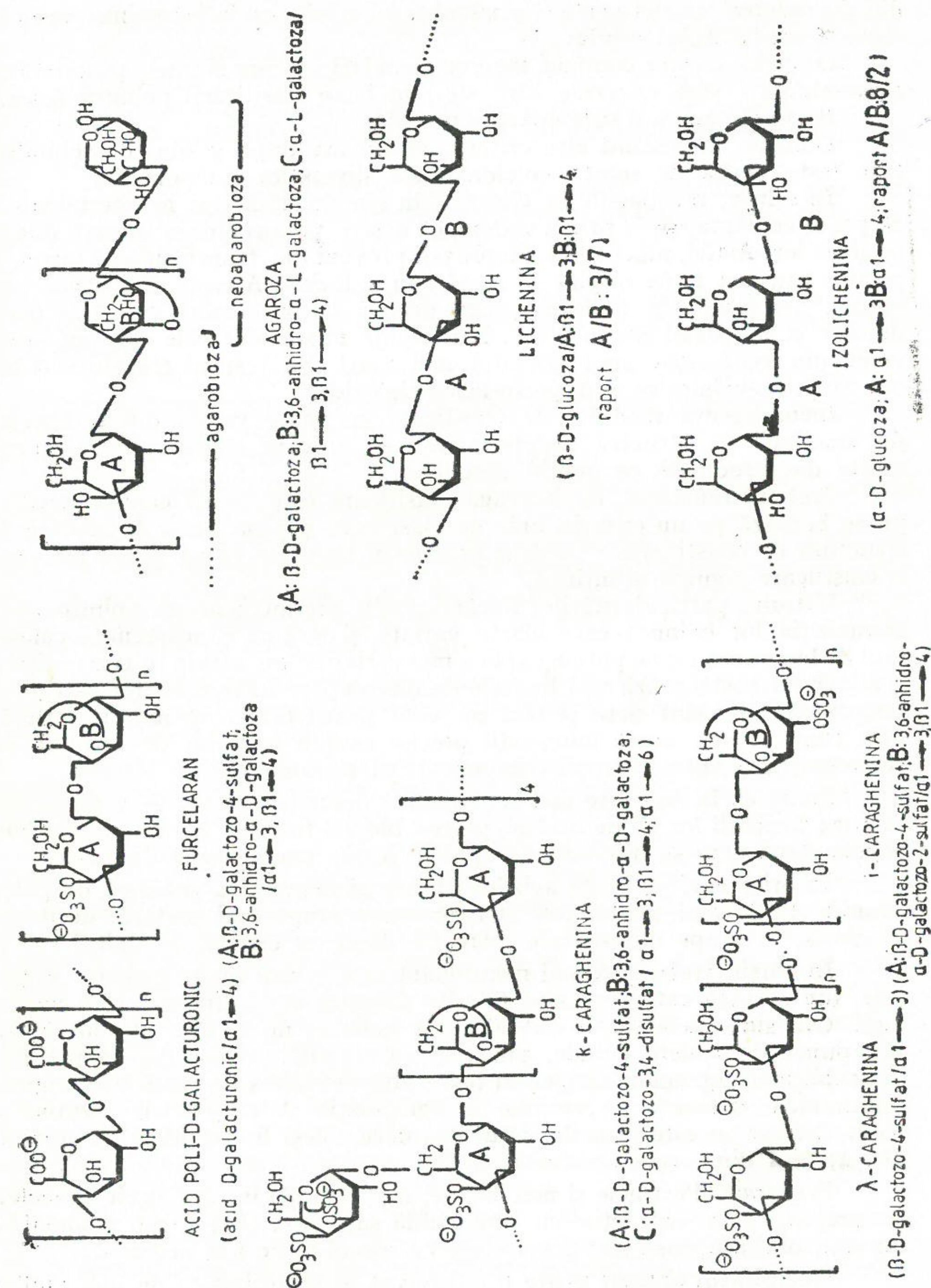


Fig. 216 — Structurile unor poliuronide vegetale reprezentative

din degradarea lamelei pectice, a membranei celulozice în întregime, uneori chiar a conținutului celular.

Originea acestor compuși macromoleculari precum și unele proprietăți fizico-chimice sînt criteriile care stau la baza clasificării poliuronidelor.

Pectinele nu au o subîmpărțire proprie.

Gumele, neexistînd alte criterii, se împart după gradul de solubilitate (este vorba de soluții coloidale) ale diverselor componente.

În sfîrșit, mucilagiile se clasifică în simple, mixte și nedeterminate. Se poate constata, de la prima vedere, că aceste poliuronide se împart după originea lor. Astfel, mucilagiile simple pot proveni din transformarea lamelei pectice sau pot fi de origine celulară sau calozică. Acestea din urmă, de regulă, nu conțin în moleculă acizi uronici și din această cauză se mai numesc și mucilagii neozuronice. Mucilagiile mixte sînt cele care au provenit din gelificarea unor porțiuni mai mari din țesutul transformat și pot fi pecto-celulozice sau pecto-hemicelulozice.

Inconsistența modului de clasificare se poate vedea din categoria de mucilagii cu structră nedeterminată și în care situație se află încă multe din produsele ce conțin mucilagii.

Trebuie remarcat, că întreaga clasificare este totuși convențională, nu se bazează pe un criteriu unic de clasificare și pînă nu va fi cunoscută structura de constituție a fiecărui produs în parte nu se va putea elabora o clasificare riguros științifică.

Datorită particularităților fiecărei plante producătoare de poliuronide, compoziția lor chimică este foarte variată și dacă nu cunoaștem mecanismul de biogeneză nu ne putem explica nici variațiile ce survin în compoziție.

Din această cauză nici limitele de diferențiere între cele trei categorii de principii nu sînt nete și nici nu vom putea face o delimitare strictă atît timp cît nu avem informații precise asupra modului de formare și de repartizare între diferiții componenți ai monomerilor.

Poate că în realitate nici nu există o delimitare netă. S-ar putea ca la baza formării lor să fie același proces biogenetic, dar noi nu cunoaștem regula după care se diferențiază apoi în forme macroscopic diferite.

În orice caz, prezența acizilor uronici și denumirea generică de poliuronide tinde mai mult să le strîngă într-o grupă mai unitară, decît să le dividă în grupe diferențiate între ele după un criteriu sau altul.

În sfîrșit, trebuie să mai menționăm că cele mai multe produse vegetale, din această categorie, sînt folosite datorită conținutului lor în mucilagii. Ori, sînt unele dintre ele, al căror mucilag nu a fost studiat încă, din punct de vedere chimic, pînă la ora actuală. Altele, deși conțin un veritabil mucilag, coloid ozogen în toate proprietățile sale, nu are o origine poliuronică, deoarece nu conține în compoziția sa un nucleu ozuronic. Vom denumi aceste mucilagii neozuronice, deși le includem în aceeași grupă, însă după cele ozuronice.

Preparare. Pectinele și mucilagiile, mai solubile în apă decît gumele, se prepară prin extracția cu apă caldă sau rece, simplă sau acidulată, iar din soluția apoasă sînt precipitate cu alcool etilic sau acetonă.

Precipitatul obținut poate fi redizolvat și reprecipitat, de mai multe ori, în funcție de gradul de puritate dorit, apoi se usucă și se pulverizează.

Gumele se prepară, sau mai bine zis se obțin, numai prin exudație naturală sau artificială, așa cum se va vedea la produsele respective.

Proprietăți fizico-chimice. Poliuronidele se caracterizează printr-o serie de proprietăți comune, care ar putea fi rezumate astfel:

— sînt substanțe macromoleculare, cu strcutură în general amorfă, rareori, cristalină;

— nu mai prezintă gustul dulce, caracteristic monomerilor glucidici;

— în apă sau solvenți hidrofili dau soluții coloidale, care, dependent de concentrația poliholozidei pot fi mai mult sau mai puțin vîscoase respectiv, gelifică;

— datorită numeroaselor grupări hidrofile de pe structura monomerilor au o afinitate mare față de apă, ceea ce explică capacitatea lor de gonflare;

— nu sînt capabile a reacționa cu reactivii specifici pentru oze;

— se caracterizează prin capacitatea de a devia planul luminii polarizate, fiind, deci, optic active;

— pot fi degradate acid sau enzimatic;

— precipită în prezența metanolului, etanolului și acetonei, precum și în prezența acetatului de plumb.

În plus, pectinele precipită cu apa de var și apa de barită, cu clorura ferică, sulfatul de amoniu și cel de magneziu; deoarece în apă dau soluții acide, fixează coloranții bazici cum ar fi: safranina, verdele de iod, brunul lui Bismarck sau albastrul de metilen. Cu roșul de ruteniu, toate pectinele se colorează în roșu.

Mucilagiile, de consistență cornoasă, la tratare cu apa se umflă și se dizolvă parțial, soluțiile avînd reacție neutră. Sînt precipitate și prin tratare cu acetat de sodiu.

Gumele, amorfe, incolore, cu aspect sticlos, mai mult sau mai puțin transparente, se umflă în apă, dizolvîndu-se parțial sau total, soluțiile respective avînd reacție ușor acidă.

Atît mucilagiile cît și gumele dau naștere, prin oxidare nitrică, acidului mucic, ceea ce indică prezența în structura lor a galactozei.

Localizarea în țesuturi. De oricare dintre poliuronide ar fi vorba, nu le vom găsi localizate în țesuturi diferențiate. Uneori doar, ca la *Althaeae, radix*, le vom găsi în celule anumite, dar, și acestea diseminate în toată masa parenchimului.

Pectinele se colorează în roșu cu soluția amoniacală de clorură de ruteniu și în violet, cu orcina clorhidrică.

Mucilagiile sînt coagulate în țesuturi cu ajutorul acetatului de plumb, al alaunului, sulfatului de zinc sau al clorurei mercurice, după care se colorează cu coralină clorhidrică în roșu sau cu hematoxilină în violet. Mucilagiile de origine pectică se colorează cu roșu de ruteniu iar cele din *Malvaceae*, în azuriu, cu albastrul de metilen.

Mucilagiile din semințele de in se colorează, de asemenea, în albastru-azuriu, cu ajutorul soluției 10% de sulfat de cupru în hidroxid de potasiu.

Țesuturile în care au fost identificate mucilagiile sînt foarte diferite, începînd cu epiderma și tegumentul la sămînța de in și gutui și continuînd în diversele parenchimuri (*Malva, Salep*) pînă la cel medular (*Althaea* în partea rizomatoasă).

În ce privește localizarea *gumelor*, acestea se comportă ca și mucilagiile. Pentru reacțiile ce se efectuează trebuie să se țină seama de originea pectică sau celulozică.

Identificare. În scopul identificării poliuronidelor cu ajutorul unor reacții chimice, trebuie să se țină seama de proprietățile chimice ale acestor substanțe. Pentru identificare se apelează la aceleași reacții de culoare discutate în cadrul localizării în țesuturi.

Pentru determinarea componentelor (monomerilor) ce participă la formarea unei fracțiuni poliholozidice se utilizează, de preferință, tehnica analizei produșilor de hidroliză. În acest scop, după extracția principiilor poliholozidice cu apă distilată, la rece sau la cald și precipitarea lor din soluția apoasă cu amestec (V/V) etanol 95° — acetonă sau numai etanol 95°, poliuronidele brute se supun unei hidrolize acide cu acid sulfuric 2N (aproximativ 2 cc pentru 500 mg poliholozidă brută), refluxîndu-se timp de 15—20 ore. Hidrolizatul se neutralizează prin saturare cu $BaCO_3$, precipitatul format se îndepărtează iar soluția, concentrată sub presiune redusă este apoi cercetată prin cromatografie pe hîrtie (Whatman 3) sau strat subțire de celuloză.

Sistemele de solvenți utilizate:

a. n-BuOH — acid acetic — apă (4 : 1 : 5)

b. n-BuOH — piridină — apă (6 : 4 : 3)

c. piridină — acetat de etil — apă (4 : 3 : 3) sau (1 : 2 : 2), revelarea făcîndu-se, de preferință, cu ftalat de anilină; cromatogramele trebuie încălzite 5′ la 110°C, pentru activarea reacției de culoare.

Deseori, înainte de hidroliză, se apelează la o fracționare a poliholozidelor prin dializă (membrană semipermeabilă N—42, Serva), față de apă, în scopul purificării.

Determinări cantitative. Deoarece, din punct de vedere al compoziției chimice, mucilagiile, gumele și pectinele sînt substanțe polimorfe, nu există reacții de identificare general valabile pentru poliuronide, astfel încît lipsește posibilitate utilizării lor în determinarea cantitativă. Din acest motiv, se utilizează, în scopul determinării o serie de valori fizice, care însă nu reprezintă tehnici de dozare de mare exacititate, ele putînd da numai o orientare generală asupra calității produsului. Valorile fizice utilizate sînt:

— indicele de gonflare și vîscozitatea extractelor apoase.

1. *Indicele de gonflare* reprezintă volumul în ml pe care 1 g produs vegetal îl ocupă, după 4 ore de gonflare în apă (sau, în cazuri speciale, alt solvent hidrofil); determinarea se execută într-un cilindru gradat. Este de menționat, că valoarea determinată nu reprezintă o constantă fizică pentru un anume drog vegetal, ea poate fi considerată ca fiind valabilă doar pentru lotul de materie primă vegetală din care a provenit mostra analizată.

2. *Determinarea vîscozității*: se determină, pentru drogurile vegetale ce conțin mucilagii, sau pentru adjuvanții farmaceutici, pe extracte apoase obținute dintr-o cantitate de material vegetal prescrisă, sau pe o soluție de o anumită concentrație. Determinarea în sine se face cu ajutorul vîscozimetrului cu tub capilar sau cu bilă, exprimarea rezultatului făcîndu-se în centistokes. În tabelul 24 sînt redați indicii de gonflare și vîscozitatea pentru cele mai des folosite droguri cu poliuronide.

TABELUL 24

Indici de gonflare și vîscozitatea principalelor produse ce conțin mucilagii (după Wagner H. 1985)

Drog vegetal	Indice de gonflare minim	Vîscozitatea în centistokes la extracte 10%	0.1%
Agar	20	—	—
Carrageen	12	350—430	—
Gummi Tragacanthae	10	250—300	—
Gummi Arabicum	—	6—10	—
Farfarae folium	15	—	—
Malvae flos	15	15—25	—
Althaeae flos	12	10—15	—
Tiliae flos	12	—	—
Malvae folium	6	4—6	—
Althaeae folium	—	4—6	—
Althaeae radix	8—10	26—36	—
Lichen islandicus	5	22—30	—
Cydoniae semen	12	—	5—6
Psylli semen	10	—	4—5
Lini semen	4—4,5	18—24	—

Pentru pectine au fost totuși elaborate o serie de metode de dozare indirectă, cînd se determină:

— grupele aldehidice libere, prin reacția ce se realizează cu hipoioditul de sodiu, cînd se titrează excesul de iod, conform reacției:



$$R{-}C{\overset{O}{\underset{H}{\lessgtr}}} + I_2 + 3NaOH \longrightarrow R{-}C{\overset{O}{\underset{ONa}{\lessgtr}}} + 2NaI + 2H_2O$$

— se titrează numărul de grupări acetil sau nitro în urma acetilării sau nitrării funcțiilor oxidril libere;

— cantitatea de CO_2 degajată ca urmare a decarboxilării (radicali COOH ai acizilor uronici);

— radicalii metoxi.

Toate aceste metode dau însă numai indicații cu totul aproximative a cantității de materii pectice pure (lanțuri de acizi pectici).

Acțiune și întrebuințări. Pectinele au acțiune hemostatică, din care cauză sînt asociate unor preparate ce măresc viteza de coagulare a sîngelui. Se pare că ele acționează astfel printr-un mecanism care modifică presiunea osmotică. Se folosesc în hemoptizii, hemoragii, sub forma soluției injectabile apoase 1%. Sînt folosite în tehnica farmaceutică ca facotri vîscozifianți sau de aglutinare.

Mucilagiile prin capacitatea de gonflare, absorb la nivel intestinal apă, își măresc volumul și cu aceasta măresc și volumul bolului fecal, care, la rîndul său, activează peristaltismul acestuia. Sînt în plus emoliente, analeptice și reconstituante iar în tehnica farmaceutică unele mucilagii (marine) sînt folosite ca stabilizante și gelifiante. Sînt utilizate în bacteriologie pentru prepararea mediilor de cultură.

Gumele sînt și ele dotate cu proprietăți topice și emoliente. Mențin apa la suprafața pielii, din care cauză sînt folosite în tratamentnl unor

afecţiuni dermatologice. Sînt bune medii de cultură, iar în practica farmaceutică reprezintă adjuvanţi mult folosiţi.

De menţionat ar fi un aspect deosebit de interesant şi totodată important, care abia în ultimul deceniu a început să se contureze mai clar : calităţile imunomodulatoare ale multor plante, alimentare sau medicinale, datorate tocmai conţinutului în poliholozide. Asupra cunoştinţelor actuale, legate de poliholozidele imunomodulatoare vom reveni în cadrul capitolului rezervat principiilor active naturale ce intrevin în reglarea proceselor imunitare.

Bibliografie

1. WAGNER H. — Pharmazeutische Biologie-Drogen und ihre Inhaltsstoffe, G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1985.
2. NUHN P. — Pharmazie, 1985, 40 (1), 1.
3. WAGNER H., FEIL B., BLADT S. — Deutsch. Apoth. Ztg., 124, 194 1984.
4. GRZYBEK J., OCHOTNICKI A., KOHLMÜNZER S. — Herba hungarica 22 (2), 65. 1983,
5. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. — Farmacognozie, vol. I, IMF, Bucureşti, 1979.
6. TEUSCHER E. — Pharmakognosie, Akademie Verlag Berlin, vol. I, 13, 1987.
7. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U. — Farmacognozie, I.M.F., Iaşi, vol. I, 1974.

1.2.1. Pectina

Substanţă amorfă, de culoare albă cu diverse nuanţe, de la galben deschis pînă la cenuşiu, pectina se extrage prin diverse procedee din fructe.

Este o substanţă cu reacţie neutră, dînd cu apa soluţii coloidale, care în prezenţa zaharozei şi în mediu uşor acid gelifică (jeleurile de fructe), în soluţii alcaline dizolvîndu-se datorită formării de pectaţi, solubili.

Preparare. Din fructe (mere, pere, citrice, gutui), pectina se prepară prin presarea acestora, cînd se obţine sucul celular, în care pectinele se găsesc solubilizate. Acest suc se purifică prin îndepărtarea sărurilor de calciu şi a proteinelor, prin precipitarea primelor cu acid oxalic şi cu tanin, a ultimelor.

După îndepărtarea sedimentului prin filtrare, pectinele se precipită din soluţie prin tratare cu alcool în exces şi filtrare, după care urmează spălarea şi uscarea masei obţinute.

Pectina se mai poate obţine şi din sfeclă, după procedee ce constituie obiectul unor patente, dar care în esenţă, reprezintă variante ale uneia şi aceleiaşi scheme ; extracţia cu apă, precipitare cu alcool, purificare, uscare.

Intrebuinţări. Se utilizează pectina în tratamentul diareei, a unor gastroenterite, mai ales în pediatrie, ca pansament gastric în terapia ulcerului ; soluţia 2%, sterilă, se utilizează (aplicare i.v.) ca hemostipic respectiv, ca înlocuitor de plasmă. În industria farmaceutică se utilizează ca vîscozifiant în preparare unor suspensii, emulsii sau siropuri. De asemeni se foloseşte ca adjuvant în tabletare.

Din pectină se pot obţine prin transformării semisintetice mucopolizaharide, înlocuitori ai mucopolizaharidelor de tip heparinoid.

1.2.2. Acaciae gummi — Gummi arabicum

Reprezintă produsul uscat în contact cu aerul, provenit prin exudaţie, din tulpina unor specii africane de *Acacia* (*A. senegal, Acacia verek*) din familia *Mimosaceae*, care în regiunile unde creşte este denumit popular „arborele alb de gumă".

Sub denumirea de „kami", guma arabică era cunoscută de egipteni deja cu 1700 ani î.e.n., la greci ea ajungînd sub numele de „kommi", pentru ca astăzi, prin deformare, să fie numită „gummi".

În Europa a ajuns prin comerţul arab şi de aici, denumirea de gumă arabică.

Teritoriile din care se recoltează guma arabică sînt cele cuprinse între Nilul Alb şi Nilul Albastru, cu centrul de greutate în Sudan.

Obţinerea produsului. Gelul care a luat naştere în interiorul trunchiului de *Acacia*, ca urmare a procesului de gomoză, creează o presiune internă puternică.

În cazul de faţă, guma ia naştere în interiorul scoarţei, în zona din afara cambiului libero-lemnos. Zicem că are o direcţie de formare centrifugă. Ca atare, fiind aproape de scoarţa externă a arborelui, cînd va găsi un spaţiu liber către exterior, datorită presiunii, va exuda prin acesta în cantitate mare.

Astfel de spaţii libere, orificii, fisuri, pot fi naturale ca urmare a sfîşierii scoarţei, sau datorită înţepăturilor unor insecte.

Gelul care exudă se adună la exterior în picături mai mici sau mai mari, pînă la dimensiunile unei castane, cu o consistenţă vîscoasă, care la aer se întăresc şi sub acţiunea acestuia, combinată cu cea a vîntului şi a soarelui, devin opace, nete şi formează o mulţime de fisuri minuscule.

În timpul străbaterii scoarţei, ca şi în contactul cu suberul tulpinii, după exudare, gelul dizolvă şi extrage taninuri, pigmenţi, substanţe oxidabile, care în condiţiunile solidificării gumei îi imprimă aceteia o coloraţie de la gălbui pînă la brun ; se numeşte această gumă „Wady" sau sălbatică. Pentru a evita aceste inconveniente se recoltează guma de pe arbori cultivaţi, provocînd exudarea prin procedee artificiale. Acest lucru se face decorticînd scoarţa arborelui, cu ajutorul unor cuţite speciale, sub formă de fîşii de 3—5 cm lăţime şi 30—50 cm lungime, dar fără a atinge cambiul.

Decorticarea se efectuează după ce anotimpul ploios (sfîrşitului lui noiembrie) a încetat şi poartă denumirea de „tapping". Pe suprafeţele decorticate apar picăturile de gumă care se măresc, se întăresc şi după 30—40 de zile sînt colectate cu mîna. Nemaiavînd un ţesut colorat de străbătut, nici sferele de gumă nu vor mai fi colorate. Colectarea durează pînă în iunie, anul viitor.

Gumele colectate se usucă la soare, cînd se obţine sortul cel mai bun ; dacă se usucă într-un loc închis, acoperit, se obţin sorturi inferioare.

Se cunosc două sorturi comerciale mai importante de gumă arabică ce corespund cerinţelor prevăzute de farmacopeea noastră :

Guma de Kordofan, se recoltează în Sudan, se adună la Karthum și se exportă prin portul Alexandria.

Guma de Senegal, se recoltează din Senegambia și se exportă prin orașul Bordeaux.

Caractere macroscopice. Se prezintă sub formă de bucăți mai mult sau mai puțin sferice, de mărimi variabile, sau de forme neregulate. De obicei sînt goale în interior.

Suprafața granulelor de gumă, sau chiar masa întreagă, poate să fie mai puțin sau foarte abundent fisurată. În funcție de mulțimea fisurilor, ele pot fi translucide sau opace.

Spărtura este concoidală, netedă, adesea desfăcîndu-se prin lovire în lame subțiri, cu margini ascuțite, lucioase, sticloase, transparente.

Guma de bună calitate este de culoare albă, alb-gălbuie, la sorturile de calitate inferioară mergînd pînă la brun, totodată fiind opace.

Pulberea gumei de calitate este de culoare albă.

Este lipsită de miros, iar gustul este mucilaginos.

Compoziția chimică. Guma arabică este formată dintr-o parte solubilă și una insolubilă. Fracțiunea insolubilă nu trece de 1% din conținutul total și în prezența apei formează un gel.

Partea solubilă în apă are reacție acidă și este alcătuită din arabină, la rîndul său formată din sărurile de calciu, potasiu și magneziu, ale acidului arabic (arabinic sau gumic) și ale acidului poliarabinic; posedă o greutate moleculară de circa 250000D.

Acidul arabinic, prin hidroliză acidă, conduce la glucoză, arabinoză și ramnoză, alături de un nucleu ozuronic rezistent la hidroliză și format, la rîndul său, din polimerii unui acid aldobionic (acidul glucuronic + galactoză sau 6-glucuronogalactoză).

Guma arabică mai conține enzime și anume emulsină, amilază și mai ales peroxidază. Datorită prezenței peroxidazei, guma arabică este capabilă să oxideze corpii cu caracter fenolic sau care conțin azot în moleculă.

Astfel, morfina este transformată în oxidimorfină iar piramidonul este oxidat la un compus colorat albastru. Din această cauză, guma arabică prezintă incompatibilitate cu o serie de substanțe, prin acțiunea sa oxidantă asupra lor și de aceasta trebuie să se țină seama, la elaborarea preparatelor farmaceutice.

Guma arabică trebuie să aibă o unmiditate de cel mult 15%; la calcinare să nu dea mai mult de 5% cenușă.

Identificare. Acțiunea oxidantă a gumei arabice este utilizată pentru efectuarea unor reacții de identificare și diferențiere față de alte gume.

Astfel, în prezența benzidinei, la adăugare de apă oxigenată se formează o colorație albastră, datorită descompunerii peroxidazice a peroxidului de hidrogen care pune în libertate oxigen activ și care, la rîndul său, oxidează benzidina la forma sa chinoniminică. Aceeași colorație se produce în prezența tincturii de guaiac, prin transformarea acidului guaiaconic conținut de aceasta, într-o ozonidă de culoare albastră.

Soluțiile apoase de gumă arabică precipită la tratarea cu alcool, sau acetat bazic de plumb și nu precipită cu acetatul neutru de plumb.

Dacă dintr-o soluție apoasă se îndepărtează poliuronidele, prin precipitare cu alcool acidulat cu acid acetic și filtrare, soluția rămasă reacționează cu oxalatul de amoniu, datorită ionului calciu provenit din deplasarea arabinaților.

Acțiune și întrebuințări. Guma arabică are proprietăți emoliente. Se folosește pentru obținerea unor preparate ca *Potio Gummosa (Julep gumos)*, *Mucilago Gummi arabici*).

Datorită proprietăților coloidale ale soluțiilor sale, este utilizată ca emulgator anion-activ pentru obținerea unor emulsii cum este cea de untură de pește *(Emulsio Olei Jecoris aselli compositum)*.

Ca liant, intră în compoziția pilulelor, tabletelor etc.

Pentru a nu acționa ca oxidant în preparatele galenice, se folosește guma arabică desenzimată, prin tratarea sa cu alcool fierbinte, urmată de esorare și uscare. F.R. X. recomandă încălzirea soluției apoase, timp de 30 minute pe baia de apă în fierbere, după care se evaporă la sec sub presiune redusă și se pulverizează fin. Ea nu trebuie să mai dea reacțiile cu benzidina și tinctura de guaiac.

1.2.3. Tragacanthae gummi

Ca și guma arabică, reprezintă tot un produs de exudație, uscat la aer, obținut prin inciziile practicate în ramurile și tulpinile unor specii de *Astragalus (Astragalus gummifer* Labill., *Astragalus verus* Oliv.) din familia Fabaceae.

Regiunile cele mai mari producătoare, care corespund și regiunilor de maximă răspîndire a plantei, sînt Grecia, Siria, Liban, Iran, Irak.

O gumă foarte asemănătoare se recoltează de la specia *Astragalus pilletocladus*, răspîndită și cultivată în Transcaucazia.

Formarea gumei. Spre deosebire de guma arabică, guma tragacanta are un mod de formare centripet. Gelificarea celulelor se produce în parenchimul central al tulpinei, de la cambiu spre interior. Mai întîi, membranele celulare se îngroașă, apoi se gelifică și înglobează conținutul citoplasmatic cu amidonul pe care-l conțin. Gelificarea se produce mai întîi la celulele lemnului primar și al razelor medulare primare, întinzîndu-se apoi și la restul parenchimului.

Sub presiunea creată, mucilagul, înglobînd conținutul celulelor gelificate, este expulzat prin fisuri.

Obținerea produsului. Guma tragacanta exudă în mod natural prin fisurile scoarței sau înțepăturile provocate de insecte. Gelul, destul de vîscos, păstrează de obicei forma orificiului prin care a exudat și în această formă, în contact cu aerul, se întărește. În aceeași măsură însă, el este împins de presiunea gelului rămas în interior, astfel că orificiul prin care a exudat nu se blochează. În felul acesta, dacă orificiul de ieșire a fost punctiform, pe trunchiul de *Astragalus* va lua naștere un ghem alcătuit din firul de gumă care a exudat întocmai ca printr-o filieră.

De aceea, guma tragacanta se prezintă în fragmente de forma orificiului de exudare și numai atunci cînd exudarea s-a făcut foarte rapid se prezintă sub forma unor mase amorfe.

Pentru mărirea randamentului se provoacă exudaţia, în mod artificial, cu ajutorul unor incizii practicate în trunchiul arborelui.

În funcţie de instrumentul folosit, guma se va prezenta în formă de benzi, vermiformă, gheme diforme etc.

Cea mai bună gumă de tragacanta este astăzi cea de Smirna, Bagdad şi Basora, altădată prima producătoare fiind Grecia.

Ca sorturi comerciale se cunosc ; 1) sorts ; 2) vermicelli şi 3) flake sau *Persian tragacanth*, cea mai bună.

Caractere macroscopice. Se prezintă sub formă de fragmente vermiculare, lamelare, sau plăci neregulate, translucide, cornoase, striate la suprafaţă, care se pulverizează greu. Cele mai multe farmacopei oficializează numai tragacanta în formă de benzi. De regulă, benzile sînt late de 1,5—2 cm şi lungi de 2—7 cm.

Culoarea este alb-gălbuie ; este lipsită de miros iar gustul este mucilaginos.

În apă se dizolvă foarte puţin, necesitînd un timp îndelungat de umflare.

Caractere microscopice. Pulberea, montată în glicerină se prezintă la microscop sub forma unor fragmente sticloase, cu feţe concoidale.

Dacă se lasă să se îmbibe cu apă şi apoi să se dizolve, după care se filtrează, pe hîrtia de filtru rămîne un sediment care la tratare cu soluţia Lugol se albăstreşte, iar la microscop pot fi văzute granule de amidon, resturi de vase şi sclerenchim (deosebire de guma arabică).

Amidonul provine din conţinutul celular negelificat, iar resturile de ţesut provin din dislocarea pereţilor orificiului prin care a exudat, sub presiune, mucilagul.

Compoziţie chimică. Tragacanta reprezintă tipul de gumă aşa-zis insolubilă. În realitate, ca şi guma arabică ea este formată din două fracţiuni (solubilă şi insolubilă în apă) însă în proporţii şi cu compoziţii diferite.

Astfel, partea insolubilă, în proporţie de aproximativ 60—75% poartă denumirea de basorină şi este alcătuită dintr-un polizaharid neutru cu o greutate moleculară ce poate ajunge pînă la 600000D.

Partea solubilă în apă şi care are reacţie uşor acidă, este formată din tragacantină (G.M. peste 10.000), care ajunge pînă la 30% din compoziţia gumei de tragacanta.

Tragacanta este, la rîndul său, formată din acid tragacantic şi un arabinogalactan, poliuronid format din acid galacturonic, fucoză xiloză, arabinoză şi alte oze.

Compoziţia şi proporţiile aproximative ale celor două fracţiuni sînt indicate în tabelul 25.

Ea mai conţine 2—3% amidon şi în schimb nu conţine enzime şi mai ales oxidaze.

Soluţia apoasă de tragacanta precipită cu acetatul de plumb. Totodată, aceeaşi soluţie filtrată, nu trebuie să se înroşească sau să se înălbăstrească cu iodul, ceea ce ar demonstra existenţa unor amidonuri sau dextrine adăugate în scopuri frauduloase.

Spre deosebire de guma arabică, tragacanta nu trebuie să conţină enzime (reacţia cu benzidină sau tinctură de guaiac e negativă). În caz

TABELUL 25

Compoziţia acidului tragacantic şi a arabinogalactanului din compoziţia tragacantinei

Component	Acid tragacantic	Arabinogalactan
Acid D-galacturonic	40%	3%
D-galactoză	4%	12%
D-xiloză	40%	—
L-fucoză	10%	—
L-arabinoză	—	70%
L-ramnoză	—	urme

că reacţiile amintite sînt pozitive, avem proba impurificării cu gumă arabică.

F.R. IX-a. prevede şi controlul existenţei, în produs, a unor gume străine, ca guma de sterculia. De aceea, tragacanta varitabilă nu trebuie să dezvolte la pulverizare un astfel de miros.

Determinări calitative. Se poate stabili calitatea gumei de tragacanta prin determinarea gradului de vîscozitate al mucilagiului, obţinut în apă, sau prin determinarea cenuşei ce nu trebuie să depăşească 3,5%.

Intrebuinţări. Datorită puterii sale de gonflare guma tragacanta se foloseşte ca laxativ, datorită stimulării peristaltismului intestinal.

Se foloseşte mai rar ca emulgator şi mai ales ca excipient pilular sau la fabricarea tabletelor şi drajeurilor, ca agent de aglutinare. Intră în compoziţia unguentelor hidrofobe, se foloseşte la fabricarea cimentului dentar în stomatologie. Are o largă aplicare în industria textilă şi alimentară.

Deoarece cele două gume, descrise, sînt produse din import, s-a încercat înlocuirea lor, în ţara noastră, cu guma de cireş (*Prunus cerasus*).

Guma obţinută este însă colorată şi insolubilă.

1.2.4. Agar–Agar

Agarul reprezintă un produs de prelucrare al materialului vegetal, în sensul obţinerii sale prin gelificarea decoctului preparat din diferite specii de alge roşii, originare din mările şi oceanele Extremului Orient (Japonia, China, Ceylon).

Numai în Marea Japoniei există 51 specii de alge roşii din care se poate obţine agar, dar nu toate se folosesc în scopul extracţiei industriale. În general, se valorifică speciile cu un conţinut de peste 70%.

Cele mai importante specii fac parte din genurile *Gelidium, Gracilaria, Eucheuma, Pterocladia,* după cum urmează : *Gelidium subcostatum, Gelidium japonicum, Gelidium pusillum, Gelidium polycladum, Gelidium crinale, Gracilaria lichenoides, Gracilaria confervoides, Eucheuma spinosum, Eucheuma muricatum, Pterocladia capillacea, Pterocladia lucida.*

Datorită importanţei produsului, ce se cere în cantităţi extrem de mari (numai Japonia exportă cîteva mii de tone anual), s-a încercat exploatarea algelor roşii şi în alte ţări.

Astfel, industria rusă prepară agarul din alga *Ahnfeltia plicata* existentă în Marea Albă. Țările din vestul Europei utilizează specia *Furcellaria fastigiata* iar în Marea Neagră există specia *Phylophora rubens var. nervosa* care, în urma cercetărilor, s-a dovedit a produce un agar de bună calitate, dar care încă nu a fost pusă în exploatare.

În Japonia, pentru o exploatare cît mai rațională în vederea obținerii unor randamente mari, se fac culturi submarine din speciile cele mai productive.

Prepararea agarului. Algele necesare preparării agarului se recoltează de pe fundul mării cu ajutorul unor greble speciale. În funcție de mărimea întreprinderii de prelucrare, procesul este mai mult sau mai puțin mecanizat.

Algele recoltate se spală de nisip și de scoici cu ajutorul apei dulci, după care sînt supuse unui proces de albire, prin expunerea la soare, timp de cîteva zile. Prin acțiunea razelor solare pigmentul roșu, rodofeina, este descompus și algele pierd colorația roșie, caracteristică.

După albire, se fierb cu apă dulce în proporție de 1 kg algă la 55—60 kg apă. Fierberea se face în vase deschise (cazane), însă mai modern se recurge la autoclave. În mediul de extracție al gelozei se adaugă și acid sulfuric, în proporție de 1 : 40.000, în scopul de a favoriza o ușoară hidroliză care să mărească solubilitatea macromoleculelor poliuronidice.

După fierbere, produsul se strecoară fierbinte, iar mucilagul obținut se toarnă pe platouri metalice unde se lasă să se răcească.

După gelificare, în întreprinderile manufacturiere din Japonia, se lasă să înghețe, iarna în aer liber, cu care ocazie o parte din apă este expulzată din gel. Restul se taie în bucăți paralelipipedice și se usucă la o temperatură moderată sau la soare cînd bucățile destul de groase de gel pierd toată apa și rămîn ca niște fire subțiri.

Procedeele moderne, care obțin gelul prin autoclavare, produc înghețarea în frigidere de mare capacitate, îndepărtează apa în vid sau prin centrifugare iar uscarea se face cu grijă pentru a se obține un produs cît mai alb cu putință. Uneori produsul se pulverizează.

Caractere macroscopice. Se prezintă sub formă de fîșii înguste, mai mult sau mai puțin ondulate, încrețite și compresate în plăci mari, sau ambalate în pachete de 100 g. Se mai poate prezenta și sub formă de pulbere albă.

Firele de agar sînt de obicei lungi de 30—35 cm, late de 5— 6 cm și groase de 0,1—0,3 mm. Sînt flexibile, de culoare alb-gălbuie sau alb-cenușie, translucide, strălucitoare.

Sînt lipsite de miros, iar gustul este mucilaginos.

În apă rece se umflă dar nu se dizolvă. În proporție de 0,5% este complet solubil în apă fierbinte dînd o soluție coloidală care, prin răcire, se prinde într-n gel consistent și care, la reîncălzire, se lichefiază.

Compoziția chimică. Agarul este format din 2 fracțiuni: agaroza (70%) și agaropectina (30%).

Agaroza este un polimer liniar, format alternativ din β-D-galactoză și 3,6-anhidro-α-L-galactoză, legate α1→3 și respectiv β1→4.

Agaropectina este un polimer cu structură mult mai complexă, în molecula căreia unități β-D-galactoză sînt legate între ele β1→3, oxidrilul

din poziția 6 fiind esterificat cu acid sulfuric, în parte legat ciclocetalic de acid glucuronic sau succinic.

Geloza mai conține 20% apă, 3,5% celuloză, 4% substanțe minerale și 1—2% proteine care nu pot fi puse în evidență decît cu mare greutate.

Pentru caracterizarea agarului se determină umiditatea (maximum 22%) și cenușa (cel mult 8%), ca și puterea de gelificare și vîscozitatea soluției, de o anumită concentrație. Cu iodul, geloza se colorează de la albastru-negru la violet.

Acțiune și întrebuințări. Datorită proprietăților generale ale mucilagiilor, are acțiune laxativă, deoarece prin umflare mărește bolul fecal și favorizează totodată dezvoltarea florei intestinale, influențînd peristaltismul. Datorită proprietăților emoliente poate fi utilizat ca pansament gastric sau intestinal.

Cea mai largă utilizare o găsește în microbiologie unde este folosit ca mediu de cultură.

În tehnica farmaceutică, geloza este folosită adesea ca stabilizator pentru emulsii, agent de dezagregare pentru tablete, excipient la elaborarea ovulelor și supozitoarelor. Mai este folosit în industria alimentară (patiserie), fotografie și cosmetică.

În cosmetică folosește ca agent vîscozifiant pentru paste de dinți, șampoane, fixative pentru păr, gelifiant pentru dezodorante (roll on), creme, loțiuni, măști, mai este utilizat în industria cauciucului și în pictură, ca agent de îngroșare.

1.2.5. Carrageen

Denumirea de *carrageen* provine din limba irlandeză și definește produsul constituit din talul a două alge roșii *Chondrus crispus* Lyngby, originară de pe coastele Americii de Sud și *Gigartina mamillosa* Agardh, originară de pe coastele Angliei, Bretaniei, Norvegiei, Insulelor Hebride și Orkney.

Recoltarea se face cu mîna, cu greble speciale, de pe fundul mării sau de pe plajă, unde sînt aduse de valuri. După recoltare, se spală cu apă și se usucă la soare, cînd suferă, concomitent, un proces de decolorare. Astăzi, alga în sine nu mai este folosită, lucrîndu-se cu carrageenanii izolați. În acest scop, algele se fierb cu apă pentru extracția poliholozidelor, după care, din siropul separat prin filtrare, se precipită cu un monosolvent, de predilecție alcool izopropilic. Precipitatul separat se usucă, după etalare pe valțuri (tamburi) rotative, la temperaturi de 40°—50°.

Caractere macroscopice. În cazul produsului brut (talul algelor), acesta se prezintă sub forma unei mase de culoare alb-gălbuie, de consistență cartilaginoasă, divizat în numeroase segmente lamelare, cu aspect ondulat. În apă rece se umflă, tratat cu 30 părți apă caldă (50°) dă un gel vîscos, care la rece se prinde într-o masă opacă, solidă.

Carrageenanii se prezintă sub formă de pulbere de culoare alb-cenușie sau alb-gălbuie, inodoră, cu gust mucilaginos și aceleași proprietăți coloidale descrise mai sus.

Compoziție chimică. Din punct de vedere chimic, conține așa-numita α-caragenină (sau α-carrageenan) care este de fapt un amestec de cel puțin 4 componente, polimeri ai β-D-galactozo-4-sulfatului, ca unitate de bază,

ce alternează în structura intracatenară cu 3,6-anhidro-α-D-galactoza (k-caragenina sau K-carrageenan), 3,6-anhidro-α-D-galactozo-2-sulfat (i-caragenina sau i-carrageenan), β-D-galactozo-6-sulfatul sau β-D-galactozo-2,6-disulfat (λ-caragenina sau λ-carrageenan).

Polimerul cantitativ cel mai abundent este k-caragenina, aşa cum reiese şi din raportul celor 4 comonomeri ai β-D-galactozo-4-sulfatului obţinuţi în urma hidrolizei acide. Se poate conclude deci, că cei patru polimeri componenţi ai x-carageninei sînt formaţi dintr-o catenă liniară, în care β-D-galactozo-4-sulfatul (I), alternează legîndu-se α1 →3, cu una din structurile (II), aceasta la rîndul său legîndu-se de o altă unitate β-D-galactozo-4-sulfatul printr-o legătură β1 →4.

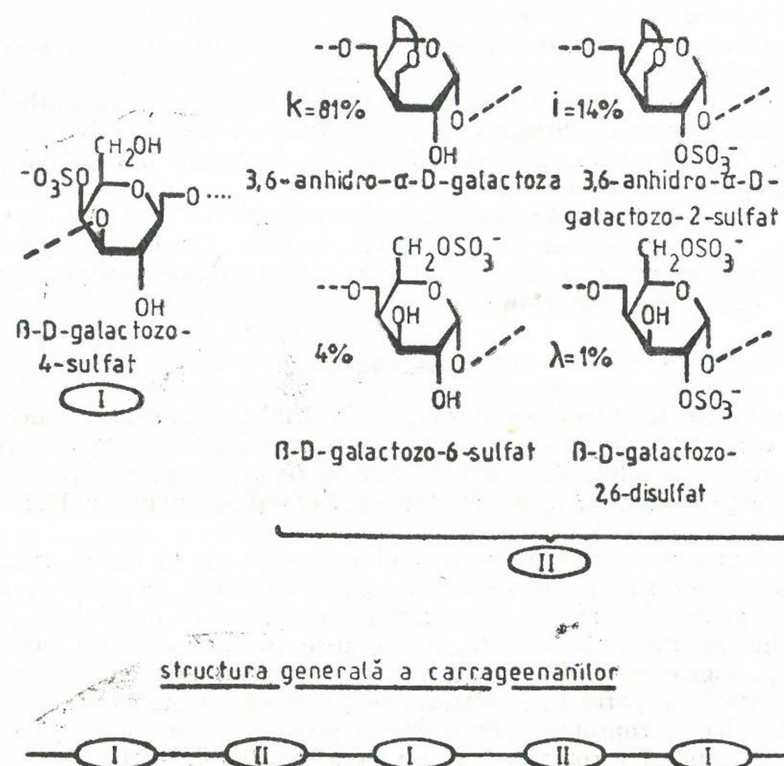


Fig. 217 — Structura carrageenanelor

Produsul vegetal neprelucrat mai conţine β-caroten, vitaminele B, C şi D precum şi o serie de aminoacizi (în special alanină, cisteină, arginină ornitină), colesterol şi derivaţi. Cercetări recente au demonstrat prezenţa în plus, la carrageenul provenit de la specii de *Gigartina* (în special *G.stellata*) a hordeninei (N, N-dimetiltriptamină).

Acţiune şi întrebuinţări. Sub formă de decoct 5/10.000 era folosit altădată ca pectoral. Acum este folosit mai mult datorită proprietăţilor

de emulgator al mucilagului ce-l conţine. Asemenea alginaţilor, din carrageen se prepară caraghenaţi, cu largă utilizare industrială.

Mucilagul izolat este utilizat ca pansament gastric în tratamentul ulcerului.

De curînd a fost descoperită acţiunea hipocolesterolemiantă a carageninei.

Industria de medicamente fabrică produsul Galcorin sub formă de granule, cu aplicaţie majoră în constipaţii cronice, gastrite, duodenite, ileite.

1.2.6. Laminariae stipes

Sub această denumire se înţelege produsul format din cauloidul speciilor de alge brune din genul *Laminaria*: *L. cloustoni*, *L. flexicaulis*, *L. saccharina*, originare din Oceanul Atlantic, Marea Nordului şi Canalul Mînecii.

Talul acestor alge brune (*Phaeophyceae*) este bine dezvoltat, manifestînd o serie de analogii cu plantele terestre, prin diferenţierea a 3 porţiuni distincte: porţiunea fixatoare, numită rizoid, corespunzînd rădăcinii la plantele superioare; o zonă cilindrică, numită cauloid şi avînd asemănare cu peţiolul frunzelor şi o porţiune asemănătoare frunzei şi avînd acelaşi rol, denumită filoid.

Erau folosite, tocmai porţiunile centrale, fasonate, cauloidul, de unde şi denumirea (totuşi inadecvată) de *stipes* sau *stipites*.

Caractere macroscopice. În scopuri terapeutice se folosesc stipii după îndepărtarea frondelor şi a crampoanelor fixatoare.

Se prezintă ca fragmente sau bastonaşe cilindrice, drepte sau uşor curbate, dure, cornoase, striate longitudinal, prezentînd la exterior o eflorescenţă, îndeosebi cînd sînt nedecorticate.

Eflorescenţa este alcătuită din microcristale de ficită, poliol asemănător manitolului.

În farmacie se utilizează produsul decorticat, cînd se prezintă sub forma unor baghete fasonate, cilindrice, netede, avînd la unul din capete un orificiu prin care este trecut un fir de mătase. Cu ajutorul acestuia pot fi retrase din cavităţile în care au fost introduse.

Pentru asepsie, bastonaşele de laminaria se păstrează în eprubete cu alcool.

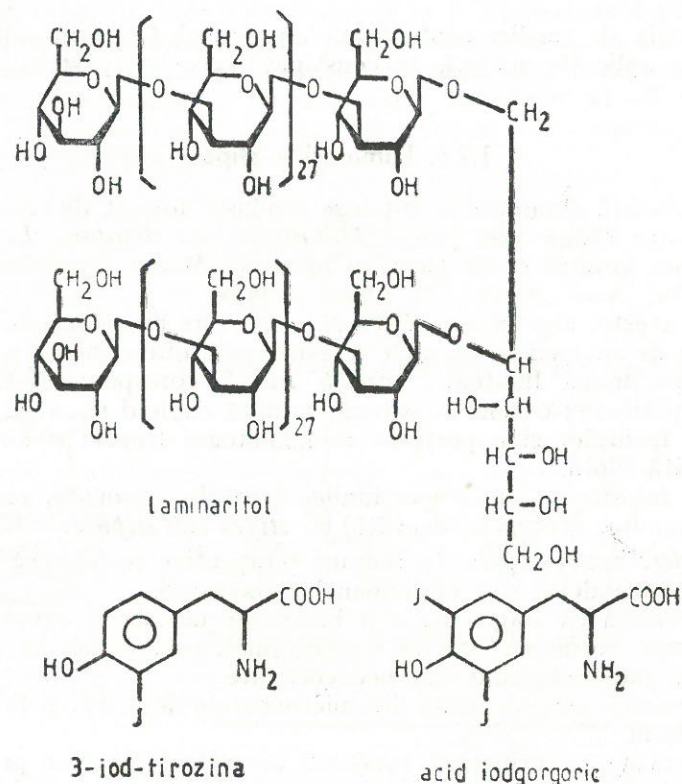
Cele ce se folosesc în scopuri medicale sînt lungi de 10—25 cm şi groase de 2—10 mm.

Compoziţia chimică. Componentul principal este poliholozida, aşa-numita algină sau acid alginic, care poate ajunge pînă la 40 % din conţinutul uscat al laminariei, alături de care se mai găseşte fucoidină şi laminarină.

Acidul alginic, componentă poliholozidică frecvent întîlnită la Phaeophyceae, este un amestec a 2 heteropolimeri, formaţi din acid manuronic şi acid guluronic. Diferenţa dintre ei este aceea, că unul din polimeri este de fapt un acid polimanuronic în a cărui catenă lineară se integrează, din loc în loc, acid guluronic, în timp ce la al doilea, preponderent este acidul guluronic, la care se adaugă, în proporţie mai mică, acidul manuronic. Legarea unităţilor de acizi uronici între ei este de tip β1 →4.

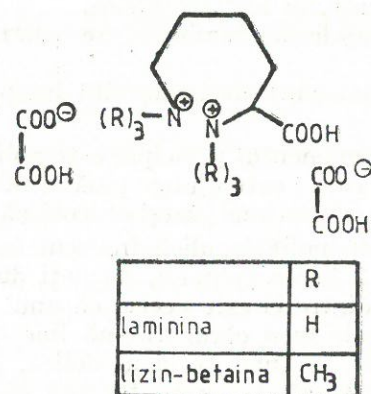
Fucoidina din *Laminaria* este un homopolimer cu catena lineară constituită din L-fucoză esterificată în proporție de 33% cu acid sulfuric.

Laminarina, alt compus macromolecular existent în speciile de *Laminaria*, reprezintă un manitol-glucan, cu o structură complexă. Structura laminarinei variază în funcție de specia de *Laminaria* de la care provine;



3-iod-tirozina

acid iodgorgoric



	R
laminina	H
lizin-betaina	CH_3

Fig. 218 — Structurile chimice ale compușilor din *Laminariae stipes*

astfel, *Laminaria digitata* furnizează o laminarină solubilă în apă, la rece, în timp ce laminarina extrasă din *L. cloustoni* se solvă numai la cald. Laminarina ușor solubilă (mai studiată), este constituită din 2 componente: laminaritolul și laminaroza, ultima cu structura încă neelucidată. De altfel, nu se știe încă precis, dacă laminaroza nu prezintă cumva un artefact rezultat în timpul prelucrărilor la care a fost supusă laminarina în scopul determinării structurii sale; alți autori presupun că ea reprezintă un stadiu intermediar în biosinteza laminaritolului. Oricum ar fi, laminaritolul furnizează la hidroliză acidă pe lîngă D-manitol, cinci alți produși de degradare și anume: 1-0-β-glucopiranozil-D-manitol, 1-0-β-laminaribiozil-D-manitol, D-glucoză, laminaritrioza și gențiobioza. Manitolul, aflat la capătul terminal al laminaritolului, poate fi considerat ca aglicon, catena glucidică macromoleculară dînd manitolglucanului statutul de glicozidă. Asocierea monomerilor în structura laminaritolului se face prin legături β1→3 și mai puțin β1→6 glicozidice pentru laminarina solubilă la rece, în timp ce, pentru polimerul solubil în apă caldă, legăturile β1→6 par a fi mai frecvente.

Laminarina servește ca materie primă pentru extracția manitolului, utilizat în industria de medicamente, dar și la fabricarea unor fibre și uleiuri sicative sintetice, dar se folosește și în terapeutică datorită calităților hipolipemice și de inhibitor al coagulării sîngelui.

În afara poliholozidelor, în *Laminaria* se mai găsesc: alanină, cisteină, triptofan, arginină precum și doi derivați de tirozină mai rar întîlniți: acidul iodgorgoric și 3-iodtirozină; mai conțin colină și o serie de betaine (glicinbetaina și γ-butirno-betaina sub forma dioxalaților), β-caroten, luteină, fucoxantină, vitamina B_1 și C, alături de săruri și oxizi ai unor elemente ca: Mg, Co, Fe, K, Mn, S, P, N, Br, As, Na.

Acțiune și întrebuințări. Prin hidratare, laminaria se umflă pînă la de 10 ori volumul său, fără a pierde însă din consistență și rigiditate. Datorită acestei proprietăți este utilizată în chirurgie și ginecologie în vederea dilatării unor cavități ce vor suferi un proces operatoriu.

Aceleași proprietăți, de umflare, o fac să fie folosită sub formă de pulbere, ca laxativ.

Conținutul mare în glucide ca și celelalte substanțe ce le conține, fac din laminaria un bun aliment energetic pentru care lucru a și fost folosită, în special sub formă de făină de laminaria.

Astăzi, laminaria nu mai este folosită decît în cazuri speciale în chirurgia ginecologică, servind la extracția industrială a acidului alginic din care se obțin alginați cu greutate moleculară de ordinul 2×10^5, de înaltă vîscozitate. Alginații comerciali sînt: alginatul de propilenglicol, alginatul de sodiu, potasiu, amoniu, calciu și magneziu.

Alginații de calciu și magneziu sînt insolubili în apă, pe cînd sărurile alcaline ale acidului alginic sînt foarte solubile. Pentru obținerea alginaților, algele tocate și spălate cu o soluție foarte diluată de acid clorhidric (pentru a elimina sărurile și glucidele solubile), se extrag la fierbere cu o soluție de carbonat de sodiu. Soluția filtrată se precipită cu clorură de calciu, se descompune sarea de calciu cu acizi, se solvă din nou în alcali și se precipită cu acizi pînă la purificare.

Alginații de sodiu, potasiu și amoniu sînt mult folosiți la prepararea unguentelor, ca agenți de îngroșare, de emulsionare sau de dezagregare pentru tablete, dragele și granulate, ca adeziv, sau la obținerea unor soluții cu diferite grade de vîscozitate, în concentrație de 1—3%.

Alginatul de calciu poate servi ca hemostatic, administrat extern.

Sînt folosiți de asemenea în industria alimentară și textilă.

Proprietățile gonflante ale acidului alginic se datoresc capacității sale de a absorbi pînă la 100 p din greutatea sa apă.

Astăzi în afara speciilor de *Laminaria* menționate se mai utilizează, pentru extracția acidului alginic, următoarele specii de alge brune: *Laminaria hyperborea, Macrocystis pyrifera, Fucus serrata* și *Ascophyllum nodosum*.

Trebuie specificat însă, că izolarea acidului alginic din *A. nodosum* necesită o prelucrare mai avansată, deoarece, această specie mai conține alte două poliholozide: fucoidanul (sulfat de glucuronoxilofucan, alcătuit din L-fucoză, D-xiloză, acid glucuronic, sub forma esterilor sulfurici, și proteină) și ascofilanul (constituit din fucoză, glucoronat de sodiu, acid sulfuric și proteină).

1.2.7. Fucus vesiculosus

Reprezintă filoidul algei brune *Fucus vesiculosus*, constituit în masă și aruncat de valuri, de-a lungul țărmurilor nordice, stîncoase. Local, poartă denumirea de varech.

Filoidul, format din lamine ramificate dihotomic, de culoare brună prin uscare, lung de peste 1 m, prezintă de-a lungul unei nervuri mediane vezicule flotoare, un fel de bășicuțe umplute cu aer. Are un gust mucilaginos, puternic neplăcut și un miros caracteristic, iodat, de algă.

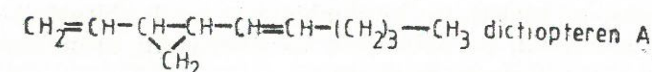
Compoziția chimică. Conține, pe lîngă acid alginic, laminarină și mucilag de natură pectică, fucoidină în proporție de pînă la 60%. De asemeni, conține fucosterol, β-caroten, fucoxantină, violaxantină, luteină, zeaxantină și derivați organici iodurați.

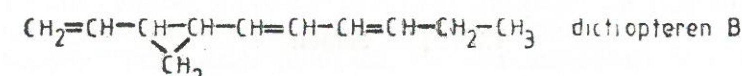
Acțiune și întrebuințări. Datorită conținutului în derivați iodurați organici se utilizează în cura de slăbire, a adipoșilor cu mixedem, ca activator al funcției tiroidine, în gușă, scrofuloză, ateroscleroză.

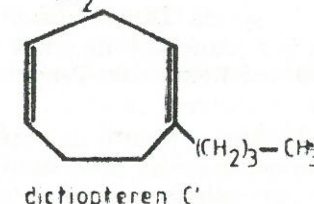
Bibliografie

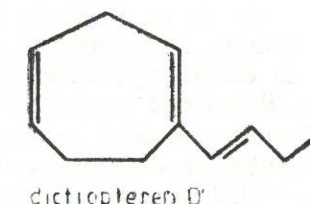
1. USMANGHANI K., SHAMEEL M., SUALEH M., KHAN K. H., MAHMOUD Z. A. — Fitoterapia, 1984, 55 (2), 73.
2. HÄNSEL R., HAAS H. — Therapie mit Phytopharmaka, Springer Verlag, Berlin, 1983.
3. BLUNDEN G., GORDON S. M., KEYSELL G. R. — J. Natural Prod. 1982, 45 (4) 449.
4. BARWELL C. J., BLUNDEN G. — J. Natural Prod., 1981, 44 (4), 500.
5. SIMIONESCU C., RUSAN V., POPA V. — Chimia algelor marine, Ed. Academiei R.S.R., București, 1974.

În ultimul timp dintr-o serie de alge brune *(Dictyopteris plagiogramma, D. australis)* s-au extras principii volatile aromate, reprezentînd amestecuri de dictiopteren A, B, C și D la care se adaugă izomeri ai n-undecatrienului, foarte apreciate în industria cosmetică, la prepararea parfumurilor (Moore R. E. și colab. — 1972).









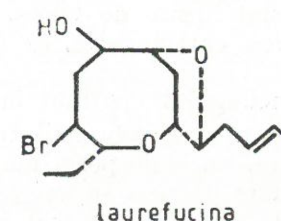


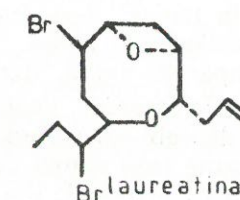






undeca-1,3,5-trien





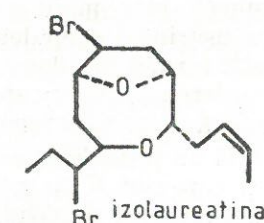


Fig. 219 — Principii volatile aromate din alge brune

În mod analog, din alge roșii aparținînd genului *Laurencia* (*L. nipponica* și *L. glandulifera*) s-au izolat cicloeteri halogenați cu proprietăți deosebite de inhibare a unor enzime ceea ce i-a făcut interesanți pentru producătorii de medicamente, care îi folosesc drept conservanți. Aceleași

substanțe, administrate în combinație cu barbituricele prelungesc mult durata somnului, probabil prin inhibarea citrocromului P 450 care intervine în metabolizarea acestora.

1.2.8. Lini semen

Semințele de in, recoltate de la specia *Linum usitatissimum* L. din familia *Linaceae*, reprezintă un produs cunoscut de mult timp. Au fost cultivate de către egipteni, cu 3000 ani î.e.n. iar Teophrast le-a folosit pentru mucilagul ce-l conține.

Obținerea produsului. Inul, fiind astăzi o plantă de mare interes industrial, a condus la obținerea a numeroase soiuri și varietăți după scopul urmărit. Astfel, *Linum usitatissimum var. vulgare* posedă o tulpină dreaptă, neramificată, care este utilizată în deosebi pentru obținerea de fibre textile.

În schimb, *Linum usitatissimum var. crepitans* este alcătuit dintr-o tulpină foarte ramificată, ce produce multe flori și reprezintă varietatea cel mai mult folosită pentru obținerea de semințe.

Recoltarea semințelor se face după completa maturizare a capsulelor, cosirea plantei, treerarea, vînturarea și eventual selecționarea semințelor obținute.

Caractere macroscopice. Se prezintă ca semințe de formă oval alungită, plate, lucioase, cu punctuații fine pe suprafața lor, dure, rotunjite la un capăt, ascuțite la celălat. La capătul acuminat posedă lateral o adîncitură, ușor vizibilă, ce creează asimetria vîrfului și în care se află hilul și micropilul.

Lungimea lor este de 4—6 mm iar lățimea de 2,8—3 mm.

Culoarea lor este brun deschisă și sînt lipsite de miros. Dacă însă sînt zdrobite, în mojar, dezvoltă un miros caracteristic, de ulei de in. Gustul este mucilaginos, uleios.

Puse în apă se umflă, datorită mucilagului conținut în epidermă.

Caractere microscopice. Făcînd o secțiune longitudinală într-o sămînță de in se poate deosebi un tegument subțire, un endosperm mai dezvoltat și două cotiledoane care ocupă cea mai mare parte a suprafeței secțiunii. La capătul ascuțit, între cele două cotiledoane, se află plasat embrionul.

Privind, cu un grosisment mai mare, secțiunea prin tegumentul seminal, se poate observa cu ușurință, o epidermă puternic cutinizată la exterior, un țesut parenchimatic format din două rînduri de celule, un țesut mecanic alcătuit din celule scleroase, lignificate, de dimensiuni egale și orientate longitudinal radial, față de poziția tegumentului.

Sub stratul mecanic se află un țesut hrănitor alcătuit din celule foarte subțiri, cu pereții celulozici și care pot fi cu greu deosebite la microscop. Acest țesut este suprapus peste un strat de celule izodiametrice, de culoare închisă, alcătuind prin conținutul lor stratul cu pigmenți.

Celulele cu pigmenți constituie ultimul strat al tegumentului seminal, după care urmează endospermul.

În pulbere *(Farina Lini)*, pot fi considerate ca elemente caracteristice celulele epidermice, poligonale, suprapuse peste țesutul parenchimatic, stratul mecanic alcătuit din fibre puternic lignificate, nu prea lungi,

dispuse în rînduri uniform așezate, cu un lumen strîmt și adesea suprapuse peste stratul hrănitor, așezat în poziție perpendiculară față de orientarea fibrelor și alcătuind prin aceasta așa-zisul „strat transversal".

Un alt element specific este format din celule cu pigmenți, de formă pătratică, de culoare galben brun datorită pigmentului ce-l conțin și fiind separate prin pereți celulozici, incolori, străbătuți de canalicule fine ce le dă un aspect franjurat.

Elementul predominant, în cîmpul microscopic, este constituit din fragmente de cotiledoane ce formează marea masă a seminței.

Compoziția chimică. Semințele de in conțin în celulele epidermice un mucilag (3—6%) constituit dintr-un amestec de 3 fracțiuni poliholozidice, dintre care una este neutră, iar celelalte două, acide, de natură poliuronică.

Structura acestor fracțiuni nu a fost elucidată însă decît pentru polimerul neozuronic, care este format dintr-o catenă principală rezultată din glicozidarea unor unități de xiloză și poartă ramificații mixte, constituite din xiloză și arabinoză. Raportul xiloză : arabinoză pentru acest polimer este de 70 : 30.

Celelalte două fracțiuni, furnizează la hidroliză acidă, acid galacturonic și ramnoză, la care se adaugă xiloză, galactoză, arabinoză și urme de fucoză.

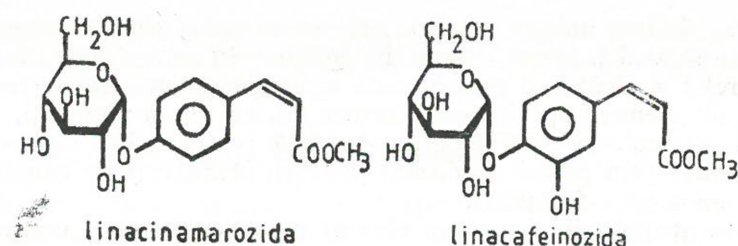
Mucilagul poate fi localizat în celulele epidermice, prin umflarea semințelor de in muiate în apă și introducerea apoi într-o soluție diluată (1%) de acetat de cupru. În celulele epidermei, mucilagul apare stratificat, colorat în albastru pal.

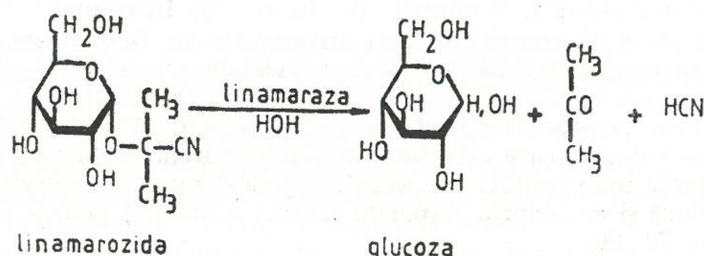
Alături de mucilag, semințele de in conțin 30—40% ulei gras, 25% proteine, 4 glicozide cianogenetice, β-D-glicozida p-cumaratului de metil (linacinamarozida) și linocafeinozida (β-D-glucozida cafeinatului de metil), ambele localizate în tegumentul seminal. Mai conțin și acid β-hidroxi-β-metilglutaric liber (fig. 220).

Dintre cele 4 glicozide cianogenetice identificate în semințele de in, 2 sînt monoglucozide iar celelalte 2, diglicozide. Monoglicozidele poartă denumirea de linamarozidă (linamarină, faseolutină) și lotaustralină, diglicozidele numindu-se linustatină și neolinustatină, prima fiind identificată de curînd și în filogenetic îndepărtata *Hevea brasiliensis*.. Sub acțiunea enzimei linamaraza, care în semințe se găsește în alte celule decît cele în care sînt localizate glicozidele cianogenetice, acestea hidrolizează în prezența apei (sau a umidității) punînd în libertate acid cianhidric. Atîta vreme cît semințele de in sînt intacte, enzima nevenind în contact cu glicozidele respective, nu va realiza degradarea lor. 100 g semințe de in, pot furniza între 20—50 mg HCN.

Unele farmacopei prescriu ca oficinală doar varietatea de in macrospermum, aceasta avînd sămînța mare ; ori mucilagul găsindu-se în celulele epidermei, capacitatea de gonflare fiind direct proporțională cu suprafața semințelor, se controlează falsificarea cu semințe ale varietății microspermum.

Dacă semințele de in au fost pulverizate (șrot sau făină de in), falsificarea acesteia se poate face cu făină sau amidon. În acest caz se face reacția cu iod care trebuie să fie negativă (semințele mature de in nu con-





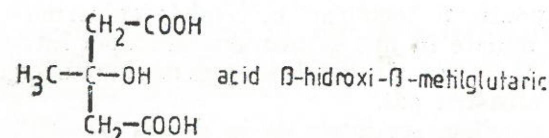


Fig. 220 — **Structurile chimice ale compuşilor din** *Lini semen*

ţin amidon) iar pentru a pune în evidenţă faptul că fracţiunea lipidică (uleiul gras) nu a suferit alterări (rîncezire), se face controlul cromatografic în fază reversibilă, a gliceridelor. Cu cît cantitatea de trigliceride nesaturate e mai mare, cu atît numărul spoturilor în zona superioară a cromatogramei va fi mai mare, ştiut fiind că, cu cît într-o moleculă de acid gras numărul dublelor legături este mai mare, cu atît creşte şi polaritatea substanţei, ceea ce îi conferă o mobilitate cromatografică mai mare.

Acţiuni şi întrebuinţări. Datorită mucilagului, seminţele de in sînt utilizate ca laxativ, deoarece, prin gonflare produc în intestin o dilatare a peretelui, ceea ce determină reflex, declanşarea peristaltismului. Ca laxativ, seminţele de in se administrează in toto (mai rar sub formă de şrot) în doze de 15—20 g, după ce, în prealabil, au fost lăsate timp de jumătate de oră la gonflat, acoperite cu apă. Administrate in toto, glicozidele cianogenetice nu ajung să fie degradate, deoarece seminţele se şi elimină întregi.

Ingerate sub formă de făină, cantitatea de mucilag nu este mai mare decît la seminţele întregi, dar se adaugă acţiunii laxative a acestuia, efectul lubrefiant al uleiului gras. În ceea ce priveşte eliberarea, sub această formă, a acidului cianhidric ca rezultat al scindării hidrolitice a legăturilor glicozidice şi descompunerea cianhidrinelor instabile, organismul uman dispune la nivel gastro-intestinal de un sistem enzimatic foarte eficient, care detoxifică imediat acidul cianhidric rezultat şi aşa în cantităţi reduse (4—10 mg la dozajul prescris) şi în timp. Mai ales făina de in este folosită şi ca emolient şi pansament gastrointestinal.

Făina de in degresată, cunoscută sub denumirea de *Farina Lini* sau *Placenta Semini Lini* se utilizează în cataplasme, ca emolient.

Bibliografie

1. SELMAR D., LIEBEREI R., BIEHL B., NAHRSTEDT A., SCHMIDTMANN V., WRAY V. — Phytochemistry, 1987, 26 (8), 2400
2. SCHILCHER H., WILKENS-SAUTER M. — Fette, Seifen, Anstrichm., 1986, 88, 287.
3. HÄNSEL R., HAAS H. — Therapie mit Phytopharmaka, Springer Verlag, Berlin, 1983, 157.
4. CHRUBASIK S., CHRUBASIK J. — Kompendium der Phytotherapie, Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1983, 77.

1.2.9. Althaeae radix

Produsul cunoscut din antichitate este constituit din rădăcinile decorticate ale plantei *Althaea officinalis* L., din familia *Malvaceae*, denumită popular nalbă mare.

Obţinerea produsului

Recoltarea se face toamna de la exemplarele de 2—3 ani. După dezgroparea din pămînt şi îndepărtarea părţilor aeriene se scutură de pămînt, se îndepărtează rădăcinile laterale şi radicelele, se lasă cîteva zile la ofilit, după care se decortică cu un cuţit special. După această condiţionare, se usucă.

Uscarea se va face la temperaturi ce nu depăşesc 40°C, deoarece, produsul vegetal îşi schimbă culoarea la temperaturi mai ridicate, virînd spre galben sau cenuşiu.

Avînd în vedere faptul că toate farmacopeele prescriu pentru drog o culoare albă, s-au pus la punct procedee frauduloase de înălbire, neadmise (tratare cu SO_2, ghips, carbonat de Ca).

Datorită întrebuinţărilor sale nalba este mult cultivată, ceea ce uşurează în parte şi munca de recoltare. Cultura se face în locuri umede, cu sol permeabil, regiunile de munte fiind mai propice pentru obţinerea unei plante cu rădăcini viguroase şi conţinut în principii active crescut.

Caractere macroscopice. Se prezintă sub formă de fragmente cilindrice, puţin subţiate la un capăt, cele mai groase fiind despicate longitudinal. De obicei nu sînt ramificate.

Pe suprafaţa catifelată se observă striuri longitudinale, fine, provenite din decorticare, iar din loc în loc prezintă cicatricele brune ale radicelelor.

Ruptura este fibroasă către exterior, către interior fiind făinoasă datorită cantităţii mari de amidon ce-l conţine.

Lungimea lor este cuprinsă între 25 şi 30 cm iar grosimea poate fi de maximum 2 cm.

Sînt de culoare alb-gălbuie. Produsul concis este format din bucăți aproximativ cubice, sau de diverse forme, mai mici de 1 cm.

Caractere microscopice. Într-o secțiune transversală se poate observa, la exterior, o parte din liberul secundar, în structura căruia sînt dispuse, în cercuri concentrice, pachete de fibre liberiene și vase ciuruite.

Cambiul libero-lemnos delimitează o zonă dezvoltată de lemn secundar în care sînt împrăștiate, neuniform, vase de lemn și care este des striat de numeroase raze medulare înguste, ce străbat pînă la liber.

În centru sînt îngrămădite cîteva vase de lemn primar.

În toată secțiunea pot fi observate numeroase druze de oxalat de calciu, iar dacă se pun în evidență printr-un sistem de localizare, celule cu mucilag.

În pulbere sînt caracteristice fibrele liberiene netede, ascuțite la capete, cu un lumen destul de larg și izodiametric, pe toată lungimea lor. Pereții lor îngroșați sînt celulozici, necolorîndu-se cu floroglucina clorhidrică.

Compoziția chimică. Componentul principal al rădăcinii de nalbă este mucilagul. Acesta, prin hidroliză, conduce la glucoză, galactoză, ramnoză, arabinoză și acid galacturonic. Alături de mucilag mai conține amidon, pectine, o betaină și asparagină, căreia i se datorește colorația galbenă la tratarea secțiunilor cu alcalii.

Mucilagul este conținut în rădăcină în proporție de circa 30%.

Mai conține 5—7% săruri minerale, lipide, proteine și oze libere (pînă la 10%), 20—30% amidon.

Rădăcinile trebuie să prezinte o umiditate de cel mult 14%, iar cenușa să nu treacă de 7% (FR X).

Reacții de identificare. Fragmente de rădăcini sau pulberea trebuie să se coloreze în roz la umectarea cu cîteva picături de soluție de iod foarte diluat; în prezența amoniacului diluat, sau a unei soluții 10% de hidroxid de sodiu, să se coloreze în galben, datorită asparaginei.

Decoctul de *Althaeae radix* precipită în prezența alcoolului, iar mucilagul precipitat, separat prin filtrare, trebuie să dea, în urma hidrolizei, reacțiile caracteristice pentru pentoze și acid galacturonic. De asemenea, el trebuie să se coloreze cu cloroiodură de zinc.

La probele controlului de puritate nu trebuie să prezinte impurificări cu rădăcini de mătrăgună, sau alte rădăcini, conținînd alcaloizi. Reacțiile chimice pentru alcaloizi trebuie să fie negative (F.R.X.).

De asemenea nu trebuie să conțină metale grele.

Localizarea. Rădăcina de alteea macerată cu glicerină se pretează la obținerea secțiunilor necesare unor reacții histochimice, cînd se folosește drept colorant hematoxilina.

Celulele cu mucilag apar colorate în violet.

O colorație albastră violet se obține dacă se tratează, cîteva minute, secțiunea cu o soluție alcoolică de orcină, după care se adaugă o picătură de acid clorhidric concentrat.

O foarte frumoasă colorație roșie se obține rapid, tratînd, cîteva secunde, secțiunea cu o soluție amoniacală 1/5000 de roșu de ruteniu.

Determinări cantitative. Se determină umiditatea, cenușa sau vîscozitatea decoctului de o anumită concentrație.

Întrebuințări. Ca emolient, este utilizată sub formă de decoct, impropriu denumit astfel, deoarece se obține prin macerare la rece (*Concentratum Althaeae* este extractul apos adus la o anumită concentrație). De asemenea intră în compoziția speciilor pectorale.

Sub formă de gargarisme este utilizată pentru acțiunea antiinflamatorie față de cavitatea bucală. Uneori servește drept excipient pilular.

Rădăcina de nalbă este mult folosită și în industria alimentară.

1.2.10. Althaeae folium

Frunzele, provenind de la aceeași specie ca și rădăcina descrisă anterior, se recoltează în lunile iunie-iulie, după căderea florilor, uscîndu-se la aer în strat subțire.

Caractere macroscopice. Produsul brut este format din frunze uscate, sbîrcite, catifelate la pipăit și sfărîmicioase. Umectată în apă și întinsă pe o placă de sticlă, o frunză se prezintă cu un pețiol mai mult sau mai puțin scurt. Limbul oval, cordiform, este lobat și anume la frunzele din partea superioară a tulpinei trilobat, la cele mediane și inferioare pînă 5—7 lobat. Lobul median este totdeauna mai dezvoltat decît celelalte, marginea fiind inegal dințată. Nervația este palmată.

Ambele fețe sînt abundent păroase, chiar tomentoase, ceea ce le dă un aspect pufos catifelat la pipăit. Sînt lungi de cel puțin 5 cm și late de 3 cm putînd atinge dimensiuni maxime de 10—12 cm.

Culoarea este verde-cenușiu pe ambele fețe, datorită perilor, mirosul este slab caracteristic, iar gustul mucilaginos.

Caractere microscopice. Într-o secțiune transversală, se deosebește în dreptul limbului un mezofil heterogen asimetric, iar în dreptul nervurii mediane un fascicol libero-lemnos colateral. Sub cele două epiderme prezintă zone destul de dezvoltate de colenchim. Epidermele sînt acoperite de mănunchiuri de peri tectori, monocelulari, ascuțiți, cu pereții ușor îngroșați.

În pulbere pot fi observate, chiar cu un grosisment mic, fragmente de țesut clorofilian avînd epiderma prevăzută cu stomate ce prezintă 3—4 celule anexe și aceleași mănunchiuri de peri tectori etalați de data aceasta în formă de stea. Nu sînt niște peri stelați, deoarece, la confluența lor, pot fi observate cu ușurință bazele fiecărui păr tector, ușor îngroșate, grupate în număr de 2 pînă la 8.

Cu atenție și la un grosisment mai mare, pot fi observați și peri glandulari, tipici malvaceelor, prevăzuți cu o glandă pluricelulară, biseriată și picior unicelular. În parenchimul frunzei, ca și la rădăcină, aceleași druze mici și celule cu mucilag.

Uneori, pe suprafața frunzelor de alteea, pot fi observate pete de culoare galbenă constituite din teleutosporii ciupercii *Puccinia malvacearum*, dar, în acest caz, frunzele sînt respinse de farmacopee.

Compoziția chimică. Frunzele de alteea conțin mucilag de natură pectică, colorabil cu o soluție alcoolică 5% de tionină.

Reacții de identificare. Mucilagul izolat din decoct trebuie să dea aceleași reacții ca și cel obținut din rădăcină.

Determinări cantitative. Se determină umiditatea care trebuie să fie sub 14%, pe cînd cenuşa totală nu trebuie să treacă de 16%.

Întrebuinţări. Ca emolient, intră în compoziţia speciilor pectorale. De asemenea, face parte dintre componentele ceaiului pentru gargară şi a ceaiului pectoral.

1.2.11. Malvae folium

Sînt frunzele recoltate de la două specii de *Malva*, *Malva silvestris* şi *Malva neglecta (Malva rotundifolia)*, denumite popular nalbă, ambele din familia *Malvaceae*.

Caractere macroscopice. Malva silvestris (nalba). Frunzele peţiolate, 3—7 lobate, lobii separaţi prin sinusuri puţin adînci, sînt lungi de maximum 11 cm şi late de maximum 15 cm. Baza este rotundă sau cordiformă, iar marginea fin crenelată.

Malva neglecta (turta popii). Frunzele mai mici, de formă rotundă sau reniformă. Lobii sînt mai puţin pronunţaţi ca la *Malva silvestris*.

La ambele frunze, cele două feţe ale limbului sînt pubescente, au un miros slab particular, iar gustul este mucilaginos.

Caractere microscopice. Epiderma frunzelor este prevăzută cu stomate cu cîte 3—4 celule anexe. Pe ambele feţe prezintă peri tectori unicelulari, sclerificaţi, grupaţi în mănunchiuri în formă de stea, cîte 2—5 într-un mănunchi la *Malva silvestris*, mai dezvoltaţi la *Malva neglecta*.

De asemenea, se găsesc peri glandulari tipici malvaceelor.

Între celulele epidermei şi în ţesutul lacunar pot fi observate celule cu mucilag. De asemenea, în celulele parenchimului sînt prezente numeroase druze de oxalat de calciu.

Compoziţia chimică. Frunzele de nalbă sălbatică conţin mucilag şi tanin. Mucilagul, în jur de 1%, este de natură ozuronică şi furnizează, la hidroliză, acid galacturonic, ramnoză, arabinoză şi galactoză.

Întrebuinţări. Ca emolient, face parte din compoziţia speciilor pectorale.

1.2.12. Malvae silvestris flos

Produsul este constituit din florile recoltate de la speciile de *Malva silvestris* L. şi *Malva glabra* Dezv.

Caractere macroscopice. Flori în general de tipul malvaceelor cu receptacol puţin convex, acoperit de un calicul format din 3 bractei, caliciu din 5 sepale pubescente, unite, terminate cu 5 diviziuni triunghiulare. Corola este alcătuită din 5 petale cuneiforme, libere, emarginate la partea superioară şi mai lungi decît piesele caliciului. Androceul, concrescut la bază cu piesele corolei, este format din stamine sudate prin anterele lor şi alcătuind un tub ce înconjoară stilul şi stigmatele filiforme. Anterele staminelor sînt biloculare. Ovarul discoidal este pluricarpelat, cu carpelele libere. Diametrul florii este în medie de 5 cm.

În stare proaspătă, florile au o culoare roz-violacee cu numeroase vinişoare violete. Prin uscare, culoarea lor virează devenind albastră. Sînt lipsite de miros, iar gustul este slab mucilaginos.

Compoziţia chimică. Conţin mucilag şi o antocianozidă numită malvină. Aceasta, prin hidroliză, pune în libertate două molecule de glucoză şi agliconul malvidol, antocianidol care este eterul dimetilic al delfinidolului (identic deci cu siringidina).

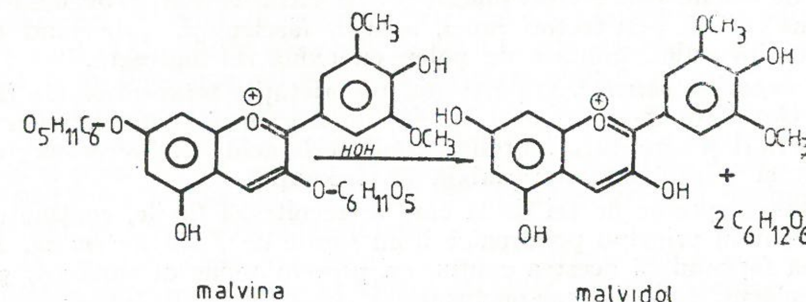


Fig. 221 — Malvina şi malvidolul

Din punct de vedere chimic, malvidina este 3,5,7,4'-tetrahidroxi-3',5'-dimetoxi-2-fenil-benzopiriliu.

Decoctul apos este de culoare albastră, virînd la acidulare în roşu purpuriu, iar la alcalinizare se înverzeşte.

Întrebuinţări. Ca emolient, sub formă de infuzie şi decoct.

1.2.13. Tiliae flos

Prin *Tiliae flos* se înţeleg, conform farmacopeei, inflorescenţele însoţite sau nu de bractei, recoltate de la următoarele specii din familia *Tiliaceae*: *Tilia cordata* (tei roşu sau tei de pădure), *Tilia platyphyllos* (tei mare) şi *Tilia tomentosa* (tei alb, tei argintiu).

Obţinerea produsului. Inflorescenţele se recoltează separat sau împreună cu bractea însoţitoare, în tot timpul înfloririi teilor. Uscarea se face rapid în strat subţire, la umbră.

Caractere macroscopice. Florile de tei sînt grupate în inflorescenţe, care sînt nişte dihazii avînd pedunculul sudat pe o anumită porţiune cu nervura mediană a bracteei.

Inflorescenţele sînt formate din 3—16 flori la *Tilia cordata*, 3—9 flori la *Tilia platyphyllos* şi 5—15 flori la *Tilia tomentosa*.

Florile sînt constituite pe tipul 5, cu un diamentru de circa 1 cm şi sînt formate din 5 sepale libere, ovale, coriace, caduce, pîsloase pe faţa internă şi 5 petale libere, glabre, spatulate, subţiri. Staminele, în număr de 30—40, sînt grupate în 5 mănunchiuri. Ovarul super, ovoid, este format din 5 carpele cu 5 loji a cîte două seminţe.

Bracteea are o formă eliptică, lanceolată, este membranoasă, glabră, concrescută pe jumătatea inferioară cu pedunculul inflorescenţei. Este lată de 1—2 cm şi lungă de circa 6—10 cm, cu marginea întreagă şi nervaţia reticulată.

Culoarea florilor este galben deschis iar a bracteei galben-verzuie. Gustul produsului este uşor astringent, mucilaginos, iar mirosul aromat,

caracteristic. În farmacie produsul se găsește și se folosește în două forme : *Flores Tiliae cum bracteis* și *Flores Tiliae sine bracteis.*

Caractere microscopice. În preparate superficiale sau în preparatele de pulberi se pot observa la microscop celule cu mucilag, druze mici de oxalat de calciu, peri tectori unicelulari cu vîrful curbat, provenind de pe epiderma corolei, peri tectori lungi, subțiri, fasciculați, provenind de pe suprafața ovarului, grăunțe de polen cu exina fin îngroșată.

Compoziția chimică. O parte din proprietățile terapeutice ale florilor de tei sînt date de conținutul lor în mucilag, mai abundent în bractee decît în flori și care, prin hidroliză, conduce la acid D-galacturonic, metil-pentoză și o cantitate apreciabilă de hexoză.

Dintre speciile de tei de la care se recoltează florile, conținutul cel mai ridicat în principii poliuronice îl au florile de *Tilia tomentosa.* Datorită însă faptului că acestea conțin un procent redus de taninuri, gustul este neplăcut, fad, dulceag-onctuos.

Mirosul plăcut al florilor de tei proaspete se datorește prezenței farnesolului, alcool sescviterpenic aciclic.

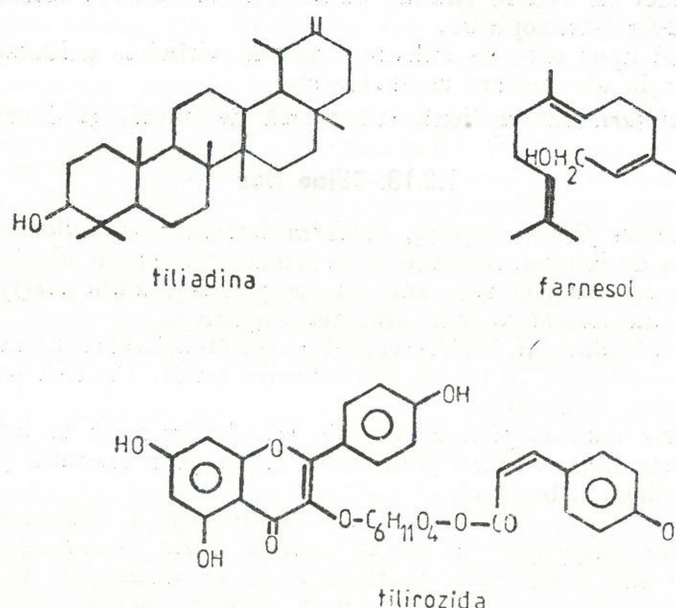


Fig. 222 — Structurile chimice ale compușilor din *Tiliae flos*

În florile de tei au fost puse în evidență o serie de flavonozide derivînd de la cvercetol și kemferol și care au contribuit la explicarea unora din proprietățile farmacodinamice ale produsului. Au fost determinate : cvercetol-3-gluco-7-ramnozidă ; cvercetol-3-glucozidă (izocvercitrozidă) ; cvercetol-3-ramnozidă (cvercitrozidă) ; cvercetol-ramnoxilozidă ; kemferol-3-gluco-7-ramnozidă ; kemferol-3,7-diramnozidă (kemferitrozidă) ; kemferol-3-glucozidă (astragalina) ; kemferol-3-ramnozidă ; tilirozidă.

Ultimul compus, numit tilirozidă, prin hidroliză alcalină pune în libertate o moleculă de acid p-cumaric și 3-glucozida-kemferolului. Aceasta înseamnă că, în structura sa, este inclusă o moleculă de acid p-cumaric sub formă de ester. Oxidrilul esterificat a fost pus în evidență prin hidroliză parțială cînd se obține p-cumaroil-glucoză. Cu alte cuvinte, acidul p-cumaric nu esterifică un oxidril al kemferolului, așa cum se credea înainte, ci unul din oxidrilii glucozei. În felul acesta, tilirozida trebuie considerată a fi 3-(p-cumaroil-glucozidă)-kemferolului.

În afară de substanțele descrise, în florile de tei se mai găsesc zahăr, taninuri galice și catehice (acid protocatehic și elagic), cantități reduse de fraxozidă și esculozidă, o saponină nehemolitică care este un corp triterpenic identic cu taraxerolul, denumit tiliadina. Alături de acestea a fost identificat și acetatul β-amirenolului.

Determinări cantitative. Pentru controlul florilor de tei se determină umiditatea care nu trebuie să treacă de 13% pe cînd cenușa se admite la o valoare de maximum 8%.

Acțiune și întrebuințări. În afară de acțiunea emolientă, datorată mucilagiului, pe care florile de tei o au și pentru care sînt folosite ca medicament cu proprietăți behice, acest produs se mai utilizează pentru acțiunea diaforetică (farnesol) și spasmolitică (flavonozide). Posedă, de asemenea, o ușoară acțiune sedativă asupra sistemului nervos central.

Se administrează sub formă de infuzie sau apă aromatică (*Aqua Tiliae*).

Intră în compoziția ceaiurilor : calmant, pectoral, sedativ, sudorific, precum și a ceaiului calmant împotriva tulburărilor cardiace.

În unele zone, se recoltează și florile de tei după fructificare, acestea avînd însă o cu totul altă acțiune. Cercetări recente au arătat că extractele apoase din semințele de tei determină un efect difazic asupra duodenului la șobolan. Într-o primă fază se înregistrează o relaxare pasageră, urmată de o creștere a tonusului duodenal.

Bibliografie

1. LANZA J. P., STEINMETZ M. D. — Fitoterapia, 1986, 57 (3), 185.
2. HÄNSEL R., HAAS H. — Therapie mit Phytopharmaka, Springer Verlag, Berlin, 1983.
3. BÉZANGER-BEAUQUESNE L., PINKAS M., TORCK M., TROTIN F. — Plantes médicinales de régions tempérées, Maloine S. A., Paris, 1980.

1.2.14. Cetrariae lichen, Lichen Islandicus

Produsul este format din talurile lichenului *Cetraria islandica* din Familia *Parmeliaceae,* denumit popular lichenul renilor.

Acesta este răspîndit în nordul Europei dar poate fi întîlnit și prin alte părți. La noi se găsește pe stîncării, în zona de munte.

Caractere macroscopice. Lichen cu tal foliaceu, coriace, friabil, aspru la pipăit. Pe suprafața superioară este de culoare brun-verzuie, iar pe cea inferioară, alb-cenușiu.

Gustul este amar mucilaginos, iar mirosul foarte slab.

Compoziţia chimică. Membrana celulară a ţesuturilor lichenului este formată, în proporţie de 50—60% din poliholozide hidrosolubile de tip lichenină şi izolichenină, doi glucani neramificaţi, ce formează cu apa soluţii de mare vîscozitate. Lichenina, solubilă în apă fierbinte, furnizează la răcire un gel. Din punct de vedere chimic, este un polimer format din 60—200 unităţi β-D-glucoză, legate în poziţiile β1 → 3 şi β1 → 4, semănînd structural cu celuloza. Raportul legăturilor intracatenare β1 → 3 faţă de cele β1 → 4 este de 3 : 7. Izolichenina, numită şi dextrolichenină, este solubilă în apă rece, fiind formată dintr-o macromoleculă liniară, în care 42—44 unităţi de glucoză sînt legate α1 → 3 şi α1 → 4 (în raport 3 : 2), semănînd cu amiloza din amidon.

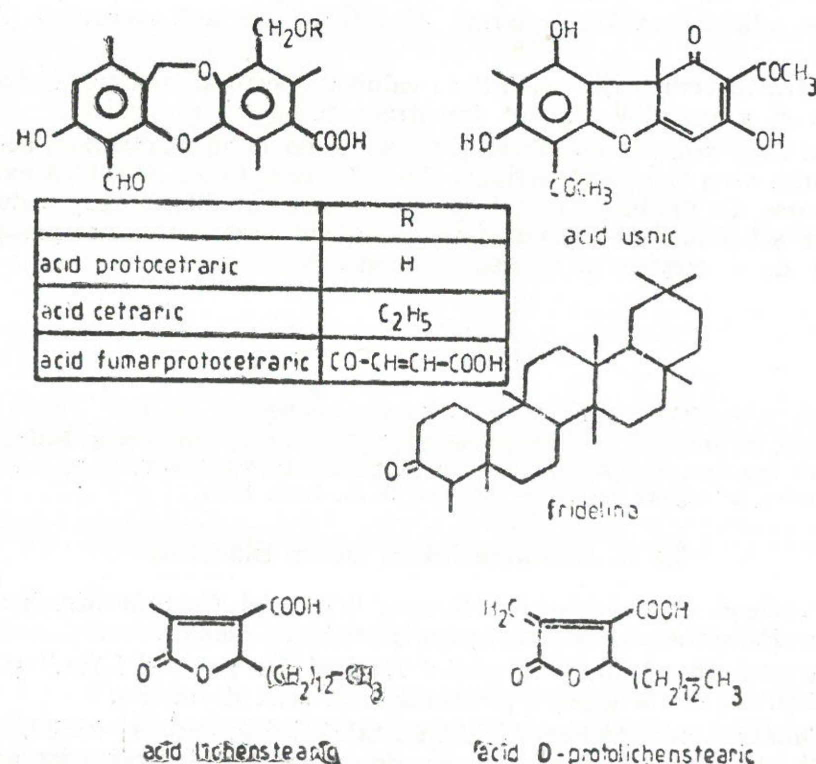
Mai conţine acizi polifenolcarbonici, denumiţi generic acizi lichenici, simpli sau esterificaţi sub formă de depside.

În lichenul islandez au fost puşi în evidenţă acizii protocetraric, cetraric, fumaroprotocetraric, lichenstearic, protolichenstearic, usnic.

În timp ce acizii lichenstearici sînt acizi lactonici, acidul cetraric şi protocetraric sînt din punct de vedere chimic depsidone.

Acidul usnic nu conţine nici o funcţie carboxil liberă, se comportă totuşi ca un acid monobazic, solubilizîndu-se în mediu alcalin.

Mai conţine o cetonă triterpenică pentaciclică, denumită fridelina.



	R
acid protocetraric	H
acid cetraric	C_2H_5
acid fumarprotocetraric	CO-CH=CH-COOH

Fig. 223 — Compoziţia chimică a lichenului de Islanda

Întrebuinţări. Se foloseşte ca emolient în afecţiunile căilor respiratorii sub formă de infuzie şi decoct.

Unii din acizii amintiţi ca făcînd parte din compoziţia lichenului de Islanda sînt dotaţi cu proprietăţi amare (acizii cetrarici) sau antibiotice (acidul usnic), îndeosebi faţă de *Mycobacterium tuberculosis*. Astăzi este din ce în ce mai puţin utilizat ca atare în terapeutică.

1.2.15. Salep tuber

Acest produs este constituit din rădăcinile tuberizate, tinere, recoltate de la mai multe specii de *Orchidaceae* indigene : *Orchis purpureus, Orchis paluster, Orchis militaris* (poroinic), *Orchis morio* (untul vacii), *Platanthera chloranta* (stupiniţa) şi *Gymnadenia conopea* (ură).

Locul de răspîndire al acestor specii îl constituie păşunile umede, luncile şi mlaştinile din marginea pădurilor, păşunile alpine.

Obţinerea produsului. Se face în timpul înfloririi sau imediat după aceasta prin dezgroparea întregului sistem radicular. Acesta se scutură de pămînt, se curăţă de resturile părţilor aeriene şi rădăcinile subţiri, se spală cu apă nu prea multă pentru a evita dizolvarea mucilagului şi se înşiră pe sfori. Astfel înşirate, se introduc cîteva minute în apă clocotită pentru inactivarea enzimelor şi înlăturarea puterii de germinare, după care se usucă la aer sau în cuptoare. Prin uscare pierd gustul amar şi mirosul neplăcut, căpătînd totodată duritatea caracteristică şi aspectul cornos.

Se prezintă ca fragmente ovoide sau digitate, semitransparente, grele, cornoase, dure, de culoare galben cenuşiu deschis. Uneori rămîn înşirate pe sfoara pe care au fost puse la uscat. Dimensiunile sînt cuprinse între 2—4 cm, sînt lipsite de miros şi au gust mucilaginos.

Caractere microscopice. O secţiune transversală lasă să se observe o epidermă şi un ţesut parenchimatic uniform, în care se găsesc răspîndite fascicole conducătoare.

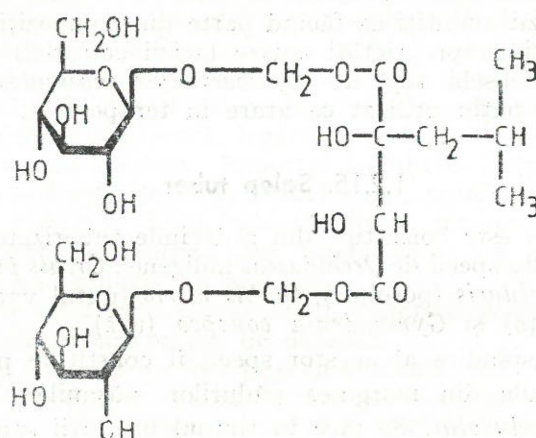
Celulele de parenchim conţin mucilag care, într-un preparat în glicerină, prezintă aspect caracteristic sticlos. La tratarea cu cîteva picături de apă, sub lamelă, celulele cu mucilag se umflă cu mult peste dimensiunile lor normale.

În celulele parenchimului se găsesc şi granule de amidon, de multe ori deformate sub formă de cocă, ca urmare a încălzirii lor în timpul condiţionării, iar în alte celule se pot observa rafidii fine de oxalat de calciu.

Nu prezintă elemente mecanice.

Compoziţie chimică. Conţine mucilag cu structură neozuronică care prin hidroliză conduce la glucoză şi manoză. Mai conţine amidon, zahăr şi proteine.

De asemeni, unele specii de salep mai conţin o glicozidă, denumită loroglosina.



loroglosina

Întrebuinţări. Sub formă de pulbere este folosit ca pansament intestinal, iar sub formă de mucilag dens *(Mucilago Salepi)*, ca antidiareic pentru copii. În terapeutica din ţara noastră nu mai este demult folosit. De asemeni, este mult folosit în apretură.

Bibliografie

1. CHRUBASIK S., CHRUBASIK J. — Kompendium der Phytotherapie, Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1983.
2. PAGANI F. — Boll. Chim. Farm., 1982, 121, 174.

1.2.16. Farfarae folium

Reprezintă frunzele recoltate de la planta *Tussilago farfara* din familia *Compositae*, denumită popular podbal de munte, podbal sau florile morţilor.

Obţinerea produsului. Se face după dezvoltarea completă a frunzelor, în urma apariţiei florilor. Se usucă rapid pentru a evita alterarea.

Caractere macroscopice. Frunzele au o formă rotund cordiformă, uşor lobată, cu marginea regulat dinţată.

Sînt lung peţiolate, peţiolul dezvoltat prezentînd un şanţ median. Nervaţia este palmată. Faţa superioară este glabră, netedă, cu aspect pielos, pe cînd faţa inferioară este tomentoasă, catifelată la pipăit. Au un diametru între 8—15 cm.

Culoarea este verde deschis pe faţa superioară şi albicioasă pe faţa inferioară, din cauza perilor.

Sînt lipsite de miros şi au gust mucilaginos.

Caractere microscopice. Într-o secţiune transversală se poate observa o epidermă superioară glabră, cutinizată, urmată de un ţesut palisadic

din 3—4 rînduri de celule şi un ţesut lacunar, cu goluri mari, constituind un ţesut aerifer (mezofil heterogen asimetric).

Epiderma inferioară prezintă numeroşi peri tectori, pluricelulari, cu baza scurtă, formată din mai multe celule turtite şi o celulă terminală foarte lungă, filiform ondulată, despărţită de ultima celulă printr-un perete cu îngroşări reticulate.

În dreptul nervurii mediane prezintă un fascicol liberolemnos, colateral, care în părţile superioare şi inferioare este prevăzut cu calote de sclerenchim.

Compoziţia chimică. Conţine 7—8% mucilag ozuronic, care prin hidroliză pune în libertate fructoză, galactoză, glucoză, arabinoză, xiloză şi acizi uronici în proporţie de 30 : 24 : 15 : 21 : 10,5 : 6. Frunzele mai conţin 15—20% substanţe minerale, mai ales sub forma nitratului de calciu, inulină, un principiu amar, taninuri, flavone, fitosteroli. În plus, conţine, în cantităţi reduse alcaloizi pirolizidinici, din care cauză, unii autori discută posibila carcinogenitate la administrare cronică. Florile, utilizate uneori, conţin pînă la 7% mucilag, lipsit de fructoză.

Acţiune şi întrebuinţări. Datorită mucilagiului cu acţiune behică şi emolientă, se folosesc sub formă de infuzie, decoct şi sirop. Se prescriu în afecţiuni cronice ale aparatului respirator, mai ales pentru cuparea acceselor matinale de tuse în emfizemul pulmonar şi silicoză.

Se poate utiliza timp de luni sau ani de zile, nefiind toxic. Datorită conţinutului în principii amare, infuzia are şi proprietăţi tonice.

Este discutată, în literatura de specialitate din ultimii ani posibilitatea unei acţiuni carcinogene, datorită identificării unor alcaloizi pirolizidinici în compoziţia sa. Dar realitatea este că dozele la care ajung acestea în organism, chiar prin aportul repetat prin infuzii de podbal, nu ating niciodată dozele carcinogene. În unele zone europene, folclorul medical utiliza frunzele sub forma ţigărilor antiastmatice, în tratamentul bronşitelor astmatiforme.

Bibliografie

1. HÄNSEL R., HAAS H. — Therapie mit Phytopharmaka, Springer Verlag, Berlin, 1983, 112.
2. DIDRY N., PINKAS M., TORCK M., DUBREUIL L. — Ann. pharm. franc., 1982, 40 (1), 75.

1.2.17. Plantaginis folium

Produsul medicamentos este constituit din amestecul frunzelor ce se recoltează de la trei specii de *Plantago* şi anume: *Plantago lanceolata* L., *Plantago media* L., *Plantago major* L. din familia *Plantaginaceae* denumite popular, în mod nediferenţiat, pătlagină. Din această cauză este considerat un drog colectiv.

Obţinerea produsului. Se efectuează în timpul înfloririi, iar uscarea se face rapid pentru a evita înnegrirea frunzelor.

Caractere macroscopice. Sînt frunze lung peţiolate, de obicei cu limbul atenuat în peţiol, mai mult sau mai puţin aripat. Marginea întreagă este de obicei uşor sinuat-dinţată spre bază.

Frunzele de *Plantago lanceolata* au o formă îngustă, lanceolată, sînt pubescente, late de 2—3 cm şi lungi pînă la 30 cm.

Cele de *Plantago media* sînt eliptice sau ovale, cu marginea ciliată, late de 3—4 cm şi lungi de 10—12 cm.

La *Plantago major*, forma frunzelor este ovală, sînt cordate la bază, glabre, avînd lăţimea de 8—10 cm sau mai mult şi lungimi cuprinse între 20—25 cm.

Toate prezintă 3—7 nervuri arcuate, apropiate sau chiar reunite spre vîrf. Culoarea este verde pînă la verde brun, au gust acrişor amărui şi mucilaginos iar mirosul lipseşte.

Caractere microscopice. Plantago lanceolata prezintă în secţiune transversală o structură heterogen simetrică.

Plantago media şi *major* au un mezofil heterogen asimetric. Toate prezintă, îndeosebi de-alungul nervurilor, peri tectori bicelulari, articulaţi, precum şi peri tectori pluricelulari, conici.

Se mai întîlnesc, de asemenea, pe suprafaţa frunzelor peri glandulari mici, cu picior unicelular şi glanda pluricelulară.

Compoziţia chimică. Frunzele de pătlagină conţin un mucilag neozuronic, constituit în special din xiloză precum şi vitaminele A, C şi K, principiul amar aucubozida, al cărei aglicon iridoid este aucubigenolul. Aucubozida este o glicozidă cromogenă care, prin hidroliză, conduce la formarea unor pigmenţi de culoare neagră care explică brunificarea frunzelor condiţionate sau conservate necorespunzător. De asemenei, frunzele mai conţin enzime proteolitice, acid oleanolic şi ursolic, tanin, flavone, carotenoide, β-sitosterol, pectine, triholozide, planteoză, stahioză. Conţin numeroşi acizi polifenolici (acid benzoic, cinamic, siringic, vanilic, p-hidroxi-benzoic, p-cumaric, gentisic, salicilic), acizi organici ca acidul citric, fumaric, lignoceric, esterii metilic şi etilic al acidului cafeic, sulforafen şi sulforafan, loliolid şi tirosol.

Acţiune şi întrebuinţări. Este emolient, uşor hemostatic şi astringent.

Intră în compoziţia siropului de patlagină şi a ceaiului antibronşitic.

Este mult folosită în medicina populară pentru proprietăţile sale cicatrizante, antiinflamatorii, ca antiulceros gastric, în băi oculare, în afecţiuni ale ochiului, pentru tratarea furunculelor şi ca diuretic.

În urma cercetărilor efectuate, a rezultat că activitatea antiinflamatorie în tratamentul furunculelor se datoreşte mucilagiului care înmoaie tegumentele, permiţînd enzimelor proteolitice să macereze pielea din care cauză, sub presiunea internă a materialului colectat, furunculul erupe, iar plaga deschisă, astfel formată, este sterilizată de substanţele polifenolice (acizi polifenolici, flavone).

Carotenoidele, fitosterolii şi acizii graşi cu acţiune cicatrizantă contribuie apoi la refacerea ţesutului (Grigorescu şi colab., 1973).

În alte ţări sînt utilizate, în diferite preparate farmaceutice, seminţele speciilor *Plantago psyllium* L. şi *Plantago ovata* pentru obţinerea

unor preparate indicate în tratamentul colitelor, afecţiunilor gastrointestinale şi ca laxativ.

Bibliografie

1. SCHLIEMANN W. — Pharmazie, 1987, 42 (4), 225.
2. HÄNSEL R., HAAS H. — Therapie mit Phytopharmaka, Springer Verlag, Berlin, 1983.
3. AKHTAR H. — Proceedings of Fourth Asian Symposium on Medicinal Plants and Spices, Bangkok, sept. 1980, UNESCO Spec. Publ., 1981.

1.2.18. Verbasci flos

Sînt frunzele speciilor de: *Verbascum thapsus*, *Verbascum thapsiforme*, *Verbascum speciosum*, *Verbascum phlomoides*, din familia *Scrophulariaceae.*

Popular sînt denumite lumînărică, coada vacii, coada lupului, constituind de asemenea un drog colectiv.

Produsul a fost oficializat de F.R. VIII.

Obţinerea produsului. Deoarece înfloreşte toată vara, se recoltează pe măsura deschiderii complete a florilor, de la baza inflorescenţei în sus, dimineaţa şi numai pe timp însorit.

Colectarea se face numai cu mîna, apucînd uşor cu degetele corola care se desprinde lesne de caliciu. Se strîng şi se transportă în panere, sau coşuri de nuiele, evitînd aglomerarea în cantităţi mari. Se usucă la umbră sau în curent de aer cald la 45—60°C, rapid, în strat subţire.

O recoltare şi uscare necorespunzătoare degradează uşor produsul care se înegreşte.

Se păstrează ferite de lumină, la loc uscat sau în cutii de tablă ce conţin un vas cu clorură de calciu. Absorb uşor umiditatea, brunificîndu-se.

Caractere macroscopice. Se prezintă ca o masă de flori închise, de culoare galbenă aurie, pufoase la pipăit.

Dacă se înmoaie şi se desface floarea, se observă o corolă zigomorfă, cu un diametru de 1,5—2 cm, gamopetală, prevăzută cu 5 lobi. Lobii superiori, în număr de 2, sînt mai mici, iar ceilalţi 3, inferiori, sînt de dimensiuni mai mari.

Staminele sînt concrescute de corolă la locul de sudură al lobilor şi anume, în partea superioară se disting 3 stamine mai mici, cu filamentele acoperite de peri albi sau gălbui, iar în partea inferioară două stamine mai mari, cu filamentele glabre.

Corola, galben-aurie, trebuie să-şi păstreze culoarea şi la produsul uscat.

Gustul este dulce, mucilaginos iar mirosul slab.

Caractere microscopice. Pe epiderma corolei şi în special pe faţa sa dorsală, se observă numeroşi peri tectori articulaţi şi verticilaţi, caracteristici. Pe marginea lobilor, în special, se deosebesc şi peri glandulari cu picior uni-sau bicelular şi glanda pluricelulară. În celulele glandei se observă sferocristale de hesperidozidă.

În celulele țesutului parenchimatic al petalelor se mai pot observa numeroși cromatofori de culoare galbenă (conțin pigmenții colorați ai produsului). De asemenea, se mai pot vedea și grăunțe de polen cu un conținut uleios, roșu.

Compoziția chimică. Principiul activ, considerat mult timp a fi singurul răspunzător de acțiunea produsului, este un mucilag neouzuronic, încă incomplet studiat. În plus, florile mai conțin 1,6—2,4% lipide constituite din gliceride ale acizilor miristic, palmitic, stearic, oleic, linoleic, linolenic, arahidonic și lignoceric. De asemeni, au fost evidențiate 5 flavone și 2 flavanone, 4 flavanoli, β-sitosterol și stigmasterol sub formă glicozidată, digiprolactona, un derivat terpenoidic precum și o serie de derivați ai unor acizi fenolici: p-hidroxibenzoic, protocatehic, vanilic, ferulic, p-cumaric.

De asemeni florile de *Verbascum* conțin o serie de derivați iridoizi cum ar fi aucubozida, catalpolul, harpagidul și ajugolul, dar și glicozide sau esteri corespunzători. În tabelul 26 este redată componența în iridoide a florilor de *Verbascum phlomoides, V. thapsiforme, V. thapsus* (Grabias B., Swiatek L.—1987).

TABELUL 26

Compoziția în iridoide a diferitelor specii de Verbascum

Specia	Aucubozida			Catalpol	Ajugol			Harpagid		
	1	2	3		4	5	6	7	8	9
V. phlomoides	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
V. thapsiforme	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
V. thapsus	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+

În conținutul produsului se mai găsește 10% zahăr, antoxantina un pigment carotinoidic ce-i conferă culoarea caracteristică, verbasterol și un acid alifatic caracteristic, acidul tapsic.

Mai conține saponozide care concură la acțiunea expectorantă.

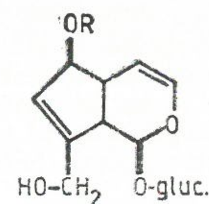
Determinări cantitative. Se determină indicele hemolitic, care este în jur de 350 și se dozează colorimetric flavonozidele printr-o metodă ce utilizează cromatografia pe hîrtie.

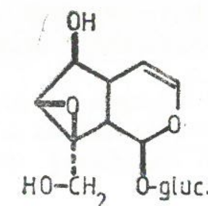
Umiditatea produsului nu trebuie să fie mai mare de 8%, iar cenușa maximum 7%.

Întrebuințări. Proprietățile lor expectorante și emoliente le fac să fie folosite în speciile pectorale sau sub formă de infuzii.

Bibliografie

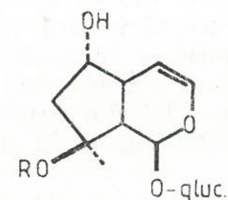
1. GRABIAS B., ŞWIATEK L. — Herba Polonica, 1987, 33 (4), 225.
2. ŞWIATEK L., DOMBROWICZ E., KUROWSKA A. — Herba Polonica, 1985, 31 (1—2), 29.
3. ŞWIATEK L., KUROWSKA A., ROTKIEWICZ D. — Herba Polonica, 1984, 30 (3—4), 173.
4. OSVÁTH K., PÁPAY V., TÓTH L. — Herba Hungarica, 1982, 21 (2—3), 147.
5. PÁPAY V., TÓTH L., OSVÁTH K., BUJTÁS GY. — Pharmazie, 1980, 35, 334.

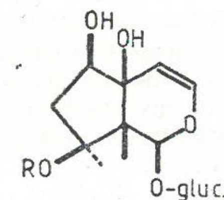




		R
1	aucubozida	H
2	6-glucozil-aucubozida	glucozil
3	6-xilozil-aucubozida	xilozil

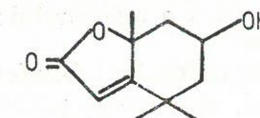
catalpol





		R
4	ajugol	H
5	ajugol-8-acetat	acetil
6	lateriozida	cinamil

		R
7	harpagida	H
8	harpagid-8-acetat	acetil
9	harpagozida	cinamil



loliolid

Fig. 224 — **Structura chimică a iridoidelor din** ***Verbasci flos***

2. HETEROZIDE
(Glicozide)

Heterozidele sînt un grup de substanțe de natură vegetală, care prin hidroliză pun în libertate una sau mai multe oze și o parte neglucidică, numită aglicon sau genol. Agliconul reprezintă partea specifică a combinației și poate avea o structură chimică foarte variată.

Caracterul general care include heterozidele în această clasă (ea însăși putînd fi considerată ca o subdiviziune a glucidelor) este partea glucidică, cu alte cuvinte tocmai partea nespecifică din structura lor chimică. Din aceste motive, totuși, includerea heterozidelor în clasa glucidelor este neadecvată.

Această parte glucidică poate fi o oză, sau o oligozidă, formată din 2–5 oze sau chiar mai multe.

Compușii a căror parte glucidică este formată din glucoză, se numesc glucozide. Cei a căror parte glucidică este formată din alte oze, se numesc glicozide. Toate, în general, poartă denumirea de heterozide.

Fiecare heterozidă are o denumire proprie care se termină cu sufixul ozidă, rădăcina cuvîntului putînd avea diferite proveniențe:

— de la planta din care a fost extrasă: arbutozida *(Arbutus)*;

— de la organul de plantă în care a fost găsită: hesperidozida (hesperida);

— de la denumirea chimică a agliconului: coniferozida (alcool coniferilic);

— de la numele descoperitorului: kemferozida (Kaempfer).

În tratatele mai vechi, denumirea heterozidelor se termină în sufixul ină, ceea ce corespunde însă denumirii aminelor. Conform nomenclaturii moderne, denumirile heterozidelor trebuie să aibă terminația ozidă corespunzătoare legăturii glicozidice — iar agliconul, deoarece este totdeauna un alcool care stabilește legătura glicozidică, trebuie să poarte terminația ol.

Exemplu: *hesperidina* — denumirea veche, *hesperidozida* — denumirea corectă, *hesperidol* — denumirea agliconului.

De regulă, denumirea heterozidelor se pune la genul feminin (C.D. Nenițescu).

Răspîndire. Heterozidele au o răspîndire relativ mare. Ele au fost identificate în numeroase plante. Unele dintre ele nu au predilecție filo-

genetică și sînt prezente în numeroase specii; exemplu: rutozida, în peste 500 de specii. Altele sînt specifice unei anumite familii, exemplu: arbutozida, pentru familia *Ericaceae*.

Heterozidele nu au o localizare strictă în organismul plantei, ele putîndu-se găsi în toate organele acesteia. La aceeași plantă însă, heterozidele aparținînd aceleași clase de agliconi predomină într-un anumit organ.

Din punct de vedere cantitativ, prezintă variații foarte mari, de la cîteva mg la sută (exemplu în *Achillea millefolium)*, pînă la cîteva zeci de grame la sută *(Saponariae radix)*. În ceea ce privește repartiția lor în regnul vegetal, putem întîlni specii care conțin — ca principii active — un singur tip de heterozidă (rutozida din *Sophorae flos)*, pe cînd altele pot să conțină mai multe serii de glicozide, dotate cu activitate (heterozide cardiotonice, saponozide, flavonozide la *Digitalis folium)*. O situație asemănătoare o vom întîlni și în cazul altor clase de principii active.

Structura chimică. Numărul și felul ozelor ce intră în alcătuirea părții glucidice este foarte variat. Mai frecvente sînt: pentozele: ramnoza, arabinoza, xiloza etc. și hexozele: glucoza, galactoza, manoza, etc.

Există și oze specifice, care se găsesc numai în alcătuirea unor anumite heterozide: digitaloza, digitoxoza, cimaroza etc.

Cum s-a mai amintit, catena glucidică poate fi formată din una sau mai multe oze: gențiobioza, strofantotrioza, patru oze la purpureaglicozida A, cinci oze la tigonozidă.

Legătura dintre catena glucidică și aglicon se face prin intermediul oxidrilului glicozidic care contractează o legătură eterică cu unul din oxidrilii aparținînd agliconului.

Legătura semiacetalică a ozei respective trece în legătură acetalică (fig. 225).

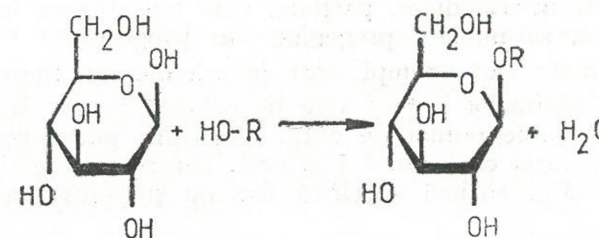


Fig. 225 — Schema formării heterozidelor (glicozidelor)

Deci, heterozidele sînt eteri naturali ai hidroxilului glicozidic cu un hidroxil alcoolic sau fenolic, sau derivați ai unor oze cu structură de acetal.

Legătura glicozidică poate fi stabilită însă și cu alți parteneri chimici, astfel că după funcția agliconului de care se leagă catena glucidică se disting patru tipuri de glicozide (fig. 226).

Cum oxidrilul glicozidic prezintă stereoizomerie fiind orientat în α sau β, există și formele glicozidice corespunzătoare, α- și β-glicozide. În natură se întîlnește cel mai frecvent legătura β-glicozidică (mai rar α).

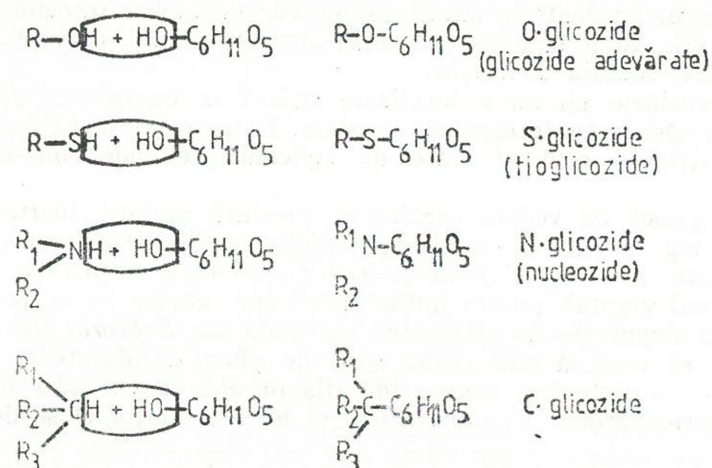


Fig. 226 — Tipuri de glicozide (heterozide)

Natura chimică a agliconului este extrem de variată, structura sa poate fi simplă (hidrochinona) sau foarte complicată (tigogenol), de asemenea poate fi aromatică sau alifatică (acid 3,12-dihidroxipalmitic).

Prin hidroliza acidă, heterozidele sînt scindate în componenți, cu refacerea oxidrilului glicozidic, acetalii fiind în general foarte sensibili la acțiunea acizilor. Hidroliza alcalină nu este posibilă.

Se poate efectua și o hidroliză enzimatică care este specifică, pentru că se petrece numai în prezența unei anumite enzime, și care de regulă, este parțială, pe cînd hidroliza acidă este totdeauna totală.

Structurile intermediare, parțiale, care iau naștere în urma hidrolizei enzimatice, se numesc progenine sau progenoli.

Cele afirmate sînt exemplificate în schema din figura 227.

Acțiunea enzimelor este foarte importantă pentru integritatea glicozidelor, ea depinde numai de natura legăturii glicozidice, cu alte cuvinte de configurația carbonului 1 al ozei. Pentru fiecare tip de legătură glicozidică există o enzimă specifică dar nu și pentru fiecare glicozidă în parte.

Astfel, pentru legătura α-glicozidică există o α-glicozidază (din drojdie), pe cînd pentru legătura β-glicozidică există o β-glicozidază (emulsina din migdale).

Alte oze vor fi la rîndul lor desfăcute din legătura glicozidică, de enzime specifice.

Astfel, emulsia care scindează β-D-glucozidele nu va scinda β-L-glicozidele și nici galactozidele sau ramnozidele. Specificitatea mai depinde și de forma piranozică sau furanozică a glucozei precum și de configurația la ceilalți atomi de carbon.

Agliconul avînd mai puțină importanță sub acest aspect, emulsina poate să scindeze β-glicozidele unor agliconi foarte diferiți.

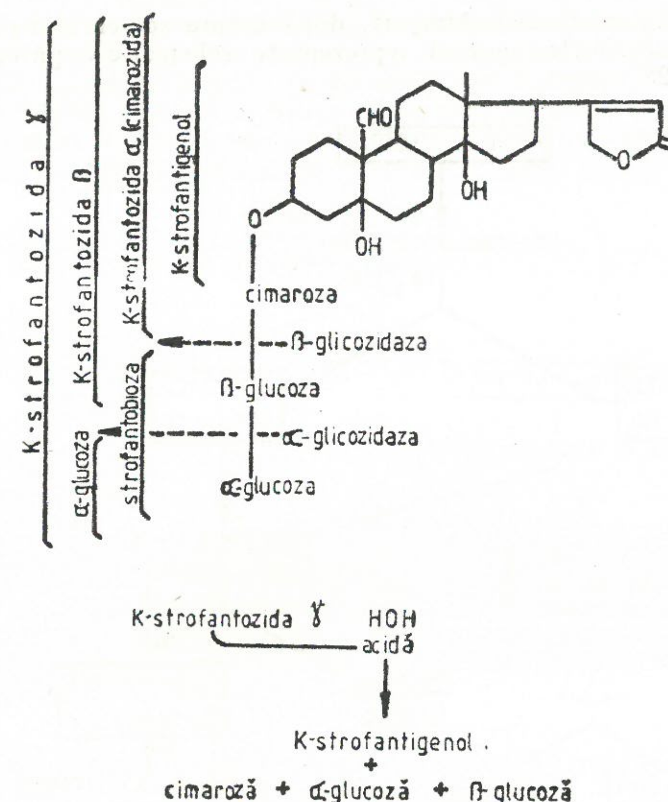


Fig. 227 — Hidroliza k-strofantozidei γ

În planta vie, glicozida și enzima specifică sînt localizate în celule separate.

Mirozinaza, enzimă existentă în drogurile ce conțin tioglicozide, se află în celule lipsite de glicozidă iar procesele de formare și de scindare enzimatică a glicozidelor se află, în planta în viață, într-un echilibru specific metabolismului organismului vegetal considerat. Odată cu moartea organismului, echilibrul se distruge și deseori, prin pierderea semipermeabilității, enzima vine în contact cu glicozida, degradînd-o.

În funcție de natura și utilizarea dată drogurilor respective, uneori, astfel de degradări enzimatice ale glicozidelor, în însăși conținutul drogurilor, este urmărită.

Hidroliza enzimatică se petrece numai în mediu apos și este foarte importantă pentru stabilirea structurii heterozidelor.

Deoarece natura chimică a glicozidelor diferă, după structura agliconului, fiind deci foarte variată, biogeneza lor s-a studiat în cadrul grupei din care fac parte aceștia, catena glucidică avîndu-și originea în ciclul fotosintezei.

Prepararea heterozidelor. Există metode generale și speciale pentru prepararea heterozidelor din materialul vegetal.

Metodele generale se subîmpart, după natura solventului cu care se face extracţia. Acestea pot fi reprezentate schematic după cum reiese din figura 228.

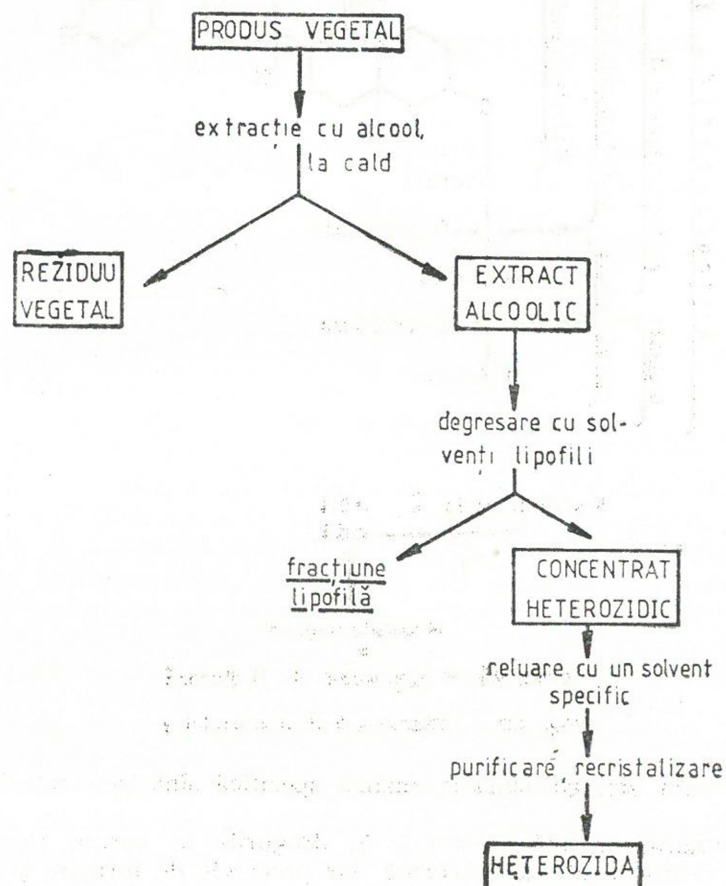


Fig. 228 — Extracţia heterozidelor cu alcool la cald

Pe lîngă generalitatea sa, aceasta este metoda care menajează cel mai mult integritatea structurală a heterozidelor, datorită în primul rînd simplităţii operaţiilor. Sînt însă cazuri, cînd chiar simpla extracţie şi concentrarea sub presiune redusă, prejudiciază structura corpului urmărit.

Datorită labilităţii lor, unele substanţe naturale pot suferi modificări uşoare, uneori mai greu de sesizat (cum ar fi racemizarea), dar care au o mare influenţă asupra păstrării activităţii terapeutice. De aceea, trebuie să ne asigurăm în primul rînd că, în urma aplicării unui anumit procedeu, nu ajungem la obţinerea unui artefact.

În astfel de cazuri, se impune cu necesitate stabilizarea materiei prime de origine vegetală, în stare proaspătă, înainte de a fi supusă extracţiei.

Uneori, materia primă conţine numeroase alte substanţe balast, ale căror proprietăţi interferează cu cele ale substanţei urmărite şi în astfel de cazuri se impune purificarea, prin îndepărtarea balastului din extractul brut, însă de la începutul operaţiilor de izolare. În acest sens se efectuează extracţia cu apă şi defecarea cu un agent defecant, cum ar fi, de exemplu, acetatul de plumb (fig. 229).

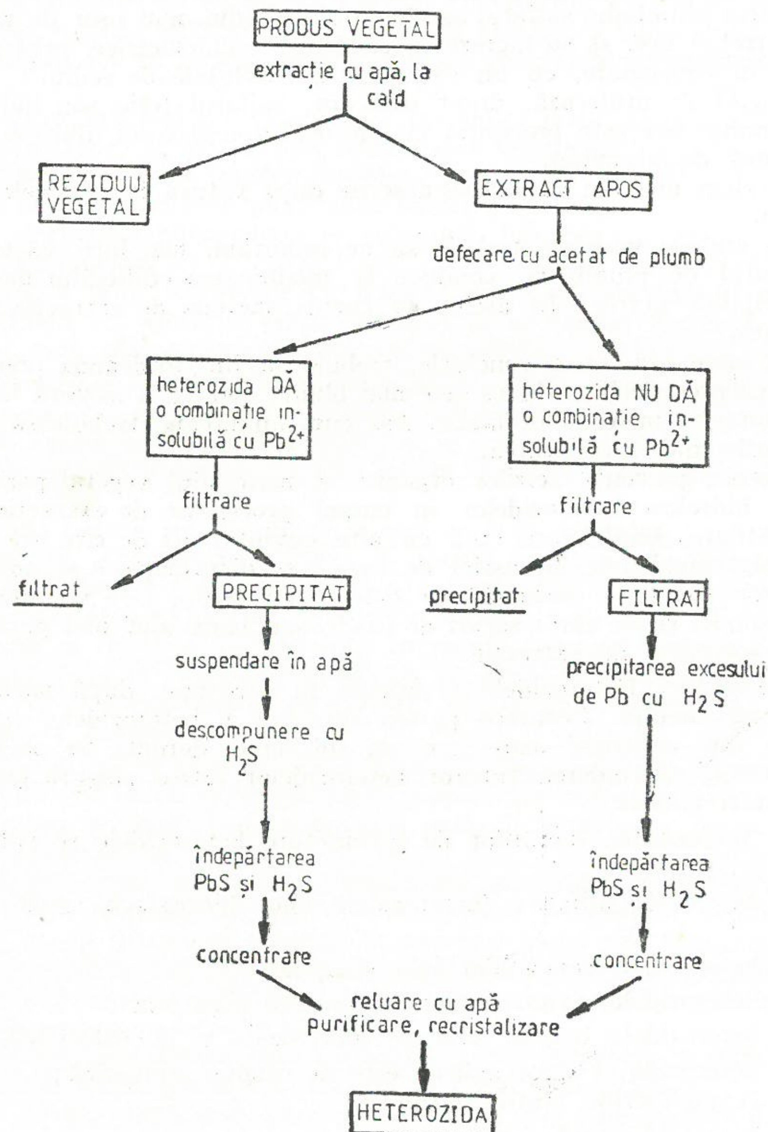


Fig. 229 — Extracţia heterozidelor cu apă la cald

Deplumbarea se poate face fie cu hidrogen sulfurat sau cu alţi reactivi precipitanţi ai plumbului.

Hidrogenul sulfurat rămîne dizolvat în oarecare proporţie în soluţia extractivă, de unde trebuie îndepărtat după filtrarea sulfurii de plumb, prin încălzirea pe baie şi barbotarea unui curent de bioxid de carbon. Uneori, hidrogenul sulfurat se descompune, dînd o soluţie de sulf coloidal, greu de îndepărtat în continuare.

Pentru evitarea unor astfel de inconveniente se foloseşte pentru precipitarea plumbului sulfatul sau fosfatul de sodiu, mai uşor de manipulat. Va trebui însă să se lucreze în condiţii stoechiometrice, pentru a nu rămîne, în continuare, cu un exces de sare solubilă de sodiu.

Uneori se utilizează, drept defecant, sulfatul feric sau hidroxidul de aluminiu, care este precipitat cu ajutorul amoniacului, dintr-o soluţie de clorură de aluminiu.

Se alege una din variantele descrise după natura heterozidelor luate în lucru.

La ambele variante trebuie să ne asigurăm, mai întîi, că tratarea cu acetatul de plumb nu conduce la modificarea edificiului molecular al principiilor active. În astfel de cazuri, metoda de extracţie trebuie schimbată.

În orice caz, ca o concluzie, trebuie să fim totdeauna preocupaţi de a alege procedeele de lucru cele mai blînde, pentru a asigura la maximum protecţia moleculelor labile. Aşa cum aminteam, trebuie să evităm în primul rînd racemizarea.

Uneori, prezenţa acizilor organici în materialul vegetal poate conduce la hidroliza heterozidelor în cursul proceselor de extracţie la reflux, distilare, solubilizare etc., cu alte cuvinte, ori de cîte ori trebuie să aplicăm încălzirea. În astfel de cazuri se obişnuieşte a se adăuga în mediul de extracţie carbonat de calciu sau bariu, care vor neutraliza acizii organici şi ale căror săruri de calciu sau bariu sînt mai puţin solubile în solventul de extracţie.

Clasificare. Heterozidele se împart în subgrupe, după natura chimică a agliconului. Deoarece partea specifică a heterozidelor este constituită din agliconul care are un rol bine definit, în metabolismul plantei, cuprinderea tuturor heterozidelor într-o singură grupă nu este tocmai potrivită.

În majoritatea lucrărilor de specialitate heterozidele se subîmpart astfel:

1. heterozide alifatice (heterozidele unor hidroxiacizi graşi superiori);
2. heterozidele senevolilor (glicosinapide);
3. heterozidele cianhidrinelor (heterozide cianogenetice);
4. heterozidele bazelor azotate (nucleozide şi glicoalcaloizi);
5. heterozide al căror aglicon este de origine aromatică;
6. antraglicozide (antracenozide);
7. heterozide cardiotonice;
8. saponozide;
9. flavonoide (flavonozide, antocianozide, tanozide);
10. heterozide cu structură necunoscută.

Faţă de interrelaţiile biogenetice ale principiilor active, această împărţire este destul de artificială. Din aceste motive, se va utiliza, în lucrarea de faţă o altă împărţire.

După concepţia noastră, în funcţie de datele actuale privind biogeneza principiilor active, aşa cum am afirmat, nu vom considera heterozidele o clasă de substanţe natural constituită. Ca atare, vom clasifica acest gen de substanţe după natura chimică a agliconului, în ordinea formării lor în cadrul metabolismului general al organismelor vegetale.

Pentru heterozidele cu agliconi aromatici rezultaţi prin intermediul acidului şikimic, se poate face următoarea clasificare:

1. heterozide cu nucleu aromatic;
2. derivaţii acizilor polifenolcarbonici — taninuri;
3. derivaţi fenilpropanici — cumarine, lignane;
4. flavonoide.

Asupra unor heterozide cu nucleu aromatic, care însă provin prin aromatizarea cu ajutorul acetilcoenzimei A şi anume derivaţii acidului salicilic, vom mai reveni la capitolul respectiv.

Identificarea şi dozarea. Nu se cunosc metode generale de identificare a heterozidelor, acestea fiind funcţie de natura agliconului.

De asemenea, nu a fost elaborată o metodă absolut generală, şi în acest caz metodele existente sînt legate de natura chimică a agliconului.

După natura agliconului se cunosc metode de dozare: gravimetrice, colorimetrice, complexonometrice, în mediu anhidru şi cromatografice.

Există totuşi o metodă ce poate fi socotită relativ generală, care se adresează catenei glucidice, fiind, prin aceasta, nespecifică şi care poartă denumirea de metoda Bourquelot. În esenţă, această metodă constă în măsurarea $[\alpha]_D$ la polarimetru înainte şi după hidroliza glicozidei respective, pe cale enzimatică, cu ajutorul emulsinei. Se determină indicele de reducere enzimolitică.

Rolul fiziologic al heterozidelor în plantă. După unele teorii mai vechi, heterozidele ar avea în organismul plantei un rol de rezervă. Această afirmaţie nu se poate generaliza, deşi unele heterozide ar putea fi socotite ca material de rezervă.

Pentru unele dintre ele, glicozidarea reprezintă reacţia prin intermediul căreia organismul vegetal solubilizează proprii săi metaboliţi cu caracter lipofil (fitosteroli, flavonoli), necesari bunei sale funcţionări. Sub formă glicozidată, datorită aportului unui mare număr de grupări hidrofile, substanţele vor fi solubile în mediul apos, intracelular, putînd difuza mai uşor prin membranele celulare.

Alteori, glicozidarea este utilizată de plantă pentru a stabiliza unii corpi foarte labili (exemplu: nitrilul acidului mandelic).

În sfîrşit, după cum pare din ce în ce mai bine stabilit (Goris — 1965), glicozidarea reprezintă o reacţie generală a organismului vegetal în scopul detoxificării unor produşi toxici. Astfel, cloralul, hidroxi-0-clorfenolul sau barbitalul, injectate unor plante, sînt transformate în glicozidele respective (fig. 230). În mod analog, plantulele de fasole transformă hidrochinona în arbutozidă.

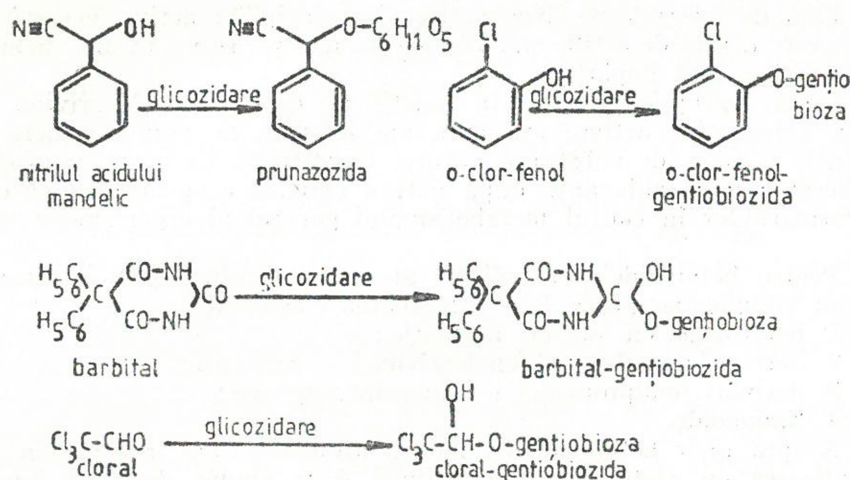


Fig. 230 — Exemple de glicozidare a unor compuşi labili sau toxici

Alcoolii şi fenolii liposolubili trec, în urma glicozidării, din spaţiul lipoidic al celulei (plasmă) în vacuole, devenind solubili şi putînd fi transportaţi apoi prin intermediul sevei circulante spre alte celule.

Reacţia de detoxificare a fost bine demonstrată de Goris cu ajutorul vanilinei, atît *in vivo*, cît şi *in vitro*, pe culturi de ţesuturi vegetale. Întreprinzînd un studiu sistematic, el a arătat acţiunea toxică a vanilinei, pe care celula vegetală o contracarează prin glicozidarea acesteia.

Acţiune farmacodinamică şi utilizări. Deoarece acţiunea farmacodinamică depinde de natura agliconului, întrebuinţările vor fi studiate la fiecare produs în parte. Aceasta nu înseamnă însă, că nu i-ar reveni şi catenei glucidice nici un rol; prin modificarea solubilităţii principiului activ, se influenţează indirect resorbţia enterală, biodisponibilitatea, factorul de repartiţie pe organe, precum şi viteza de eliminare. Aceasta înseamnă că glicozidarea conferă hidrosolubilitate substanţei glicozidate, prin intermediul acesteia influenţînd absorbţia şi biodisponibilitatea.

Considerînd administrarea orală a principiului activ ca fiind calea de administrare cea mai frecventă şi, totodată, cea mai comodă, să vedem cum se realizează absorbţia şi metabolizarea sa. Absorbţia, la administrarea pe cale orală este de regulă lentă neregulată şi, uneori, particulară. În plus, principiile active, înainte de a ajunge în circuitul sanguin general, ajung datorită circuitului enterohepatic în ficat, unde are loc o metabolizare, cel puţin parţială.

Cele mai importante secţiuni pe traiectul gastro-intestinal sînt, din punct de vedere al absorbţiei, stomacul şi intestinul subţire.

O primă absorbţie, destul de redusă ca intensitate, se realizează încă la nivelul stomacului. Deoarece mucoasa gastrică are o structură histologică mai puţin adecvată absorbţiei, în mod normal, la acest nivel, vor fi absorbite, destul de lent, săruri minerale, apă, glucoză şi diverse glicozide, precum şi alcool şi substanţele dizolvate în acesta. Glicozidele, precum şi o serie de principii active administrate sub formă de tincturi sau extracte alcoolice, vor fi parţial absorbite la nivel gastric. Cantitatea de principii active — glicozide — neabsorbite prin mucoasa gastrică, vor părăsi stomacul, pătrunzînd în intestinul subţire. Datorită însă mediului puternic acid (pH = 1,5) şi enzimelor stomacale, unele heterozide pot suferi o hidroliză (enzimatică şi acidă) eliberînd agliconul, liposolubil. În intestin va ajunge deci o anume cantitate de heterozidă, nedegradată, alături de agliconul rezultat prin hidroliză. Ce se întîmplă, în continuare, la nivelul intestinului subţire, unde avem un pH uşor alcalin?

Prin conformaţia sa histologică, intestinul subţire este specializat pentru absorbţie. Suprafaţa absorbantă a intestinului este mult mărită, prin existenţa vilozităţilor intestinale (aprox. 3000/cm^3 în jejun şi 2500/cm^3 în ileus).

În interiorul vilozităţilor se găseşte o reţea fină de capilare sanguine şi limfatice. Substanţele absorbite (în special la nivelul jejunului), pot urma 2 căi:

— calea sanguină, care prin intermediul venei porte duce la ficat şi de aici în circuitul general şi

— calea limfatică care, evitînd pasajul hepatic, trece substanţa activă direct în circuitul general.

Substanţele hidrosolubile — în cazul de faţă glicozidele — sînt absorbite pe cale sanguină, ajungînd prin vena portă la ficat, unde vor fi metabolizate. Principiile liposolubile sau solubilizate în grăsimi — în cazul nostru, aglicónii — se absorb, de regulă, pe cale limfatică. Dar unii agliconi, datorită naturii lor chimice, pot forma, în mediul intestinal alcalin, compuşi hidrosolubili, care nu vor fi preluaţi de circulaţia limfatică, ci de cea sanguină. Este vorba în special de agliconii fenolici, unii alcooli şi acizii, capabili de a da săruri hidrosolubile în mediul alcalin din intestin.

La nivelul intestinului gros, absorbţia este mult redusă şi lentă. Se absoarbe în acest segment, mai ales apa, atît glicozidele cît şi agliconii care au traversat traiectul gastro-intestinal, absorbindu-se în mică măsură la acest nivel.

Odată principiul activ absorbit, sub forma glicozidei, a agliconului sau a sării corespunzătoare, va ajunge fie în ficat (pentru substanţele hidrosolubile), fie direct în circuitul general, dacă e vorba de agliconul absorbit pe cale limfatică. În ficat, substanţa activă poate suferi o metabolizare la un compus oarecare sau poate fi supus glucuronoconjugării, aceasta din urmă reprezentînd modalitatea de detoxifiere a unui compus chimic, tipică funcţiei hepatice. Din ficat, glicozida şi agliconul (ca atare sau sub forma metaboliţilor corespunzători) ajung în circuitul general, prin intermediul căruia vor ajunge la locul (organ sau ţesut) unde urmează să-şi exercite acţiunea.

În final, după pasaj renal, principiile active sau metaboliţii lor vor fi eliminate cu urina, în timp ce, cantitatea de principii active ce n-a fost absorbită de-a lungul traiectului gastro-intestinal, va fi eliminată odată cu materiile fecale (fig. 231).

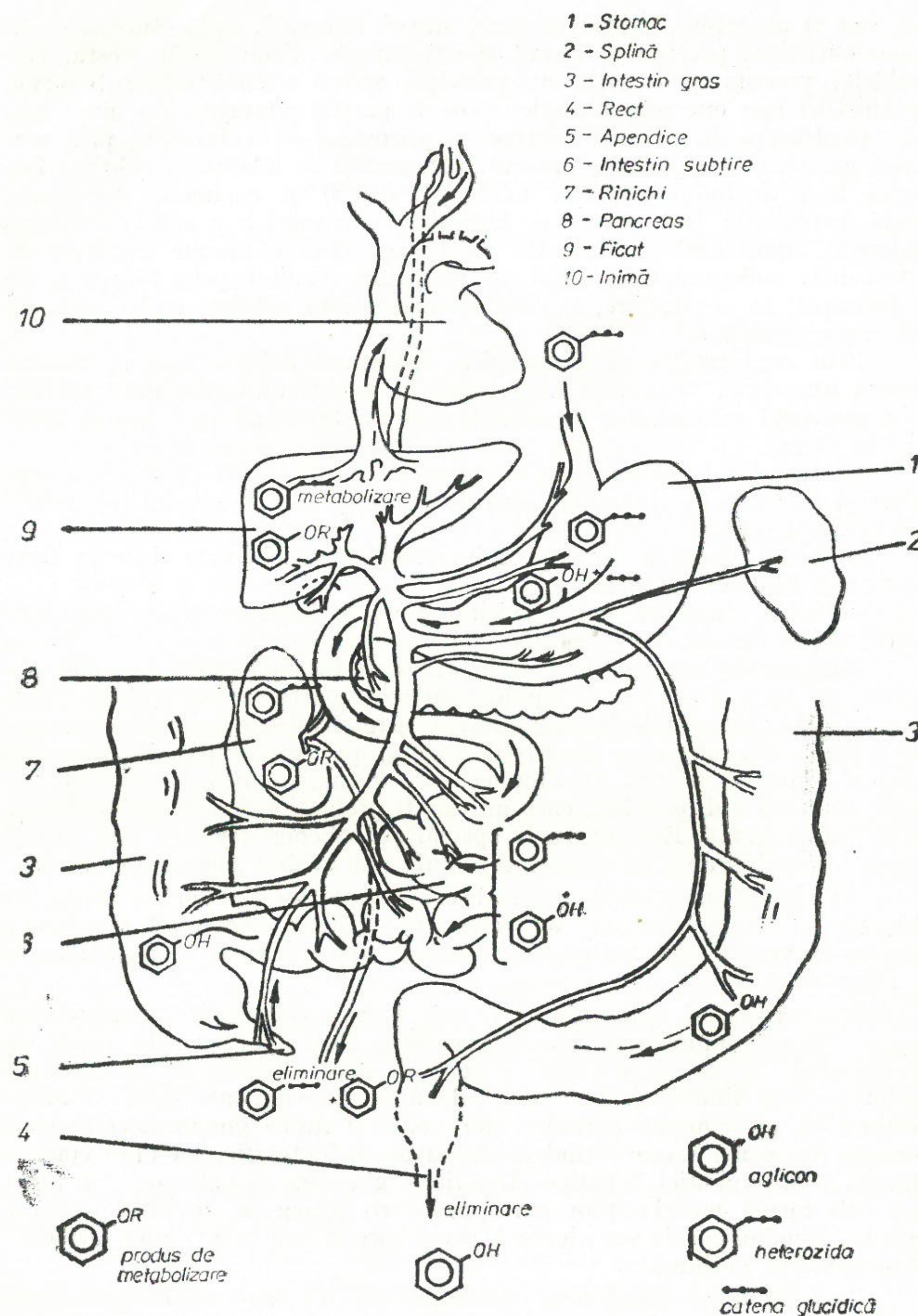


Fig. 231 — Metabolizarea heterozidelor in organism

Trebuie însă să specificăm, că unele principii active, odată ajunse în circulaţia sanguină, se pot fixa parţial sau total pe structurile proteice ale plasmei, fiind vehiculate sub forma unor combinaţii complexe proteină serică — principiu activ.

2.1. Heterozide cu nucleu aromatic

Propriu-zis, această subgrupă ilustrează imperfecţiunea sistemului de clasificare adoptat, deoarece nuclee aromatice conţin şi antracenozidele şi flavonozidele etc. Cum însă antracenozidele şi flavonozidele, reprezintă grupe de produşi cu un mare grad de omogenitate, ilustrate prin caractere specifice generale, au fost clasate în grupe aparte.

În cazul de faţă, sînt considerate unele heterozide al căror aglicon este constituit dintr-un fenol, de regulă derivat al benzenului şi mai puţin al unor hidrocarburi aromatice policiclice condensate, heterociclice sau neheterociclice.

Pentru biosinteza nucleului aromatic se presupune că astăzi există două căi, ilustrate pe larg la capitolul de biogeneză. Este vorba de:

1. aromatizarea, pe calea acidului şikimic a unor oze derivate direct din ciclul fotosintezei şi

2. condensarea mai multor unităţi acetat, cu formarea unor lanţuri policetometilenice.

Pe calea aromatizării prin intermediul acidului şikimic, la un moment dat, se formează acidul 5-dehidrochinic, care, prin reducere, poate genera acid chinic, care iese astfel din ciclul metabolic. Pe de altă parte, acelaşi acid 5-dehidrochinic, prin decarboxilare şi deshidratare formează hidrochinona.

În măsura în care procesul de aromatizare pe calea acidului şikimic se desfăşoară normal, din acesta ia naştere acidul corismic, din care, prin transpoziţie intramoleculară se formează acidul prefenic, primul termen C_6—C_3, prin decarboxilare şi deshidratarea căruia se formează acidul fenilpiruvic. Fenilalanina, ca termen final în acest proces de aromatizare se formează prin transaminarea acidului fenilpiruvic.

La rîndul său, fenilalanina, prin dezaminare oxidativă formează acidul cinamic, primul dintr-o serie de compuşi C_6—C_3 cu funcţie acidă; în măsura în care, prin oxidări în condiţii şi de către enzime anumite, pe nucleul benzenic apar două sau mai multe grupări oxidril, compuşii formaţi fac parte din grupul aşa-numiţilor acizi polifenolcarboxilici (fig. 232).

Pe de altă parte, acidul corismic poate suferi a serie de degradări succesive, ale catenei laterale, cu formarea unor acizi C_6—C_1 şi care, la rîndul lor, în urma reducerii pot da naştere aldehidelor sau alcoolilor corespunzători (fig. 233).

Dar tot din acidul corismic, a cărui catenă laterală a fost degradată prin reacţii metabolice succesive, se pot forma şi o serie de naftochinone, antrachinone, xantone precum şi canabinoidele, prin cuplarea fie cu succinaldehidă, fie cu acid acetic activat, aşa cum rezultă din figura 234.

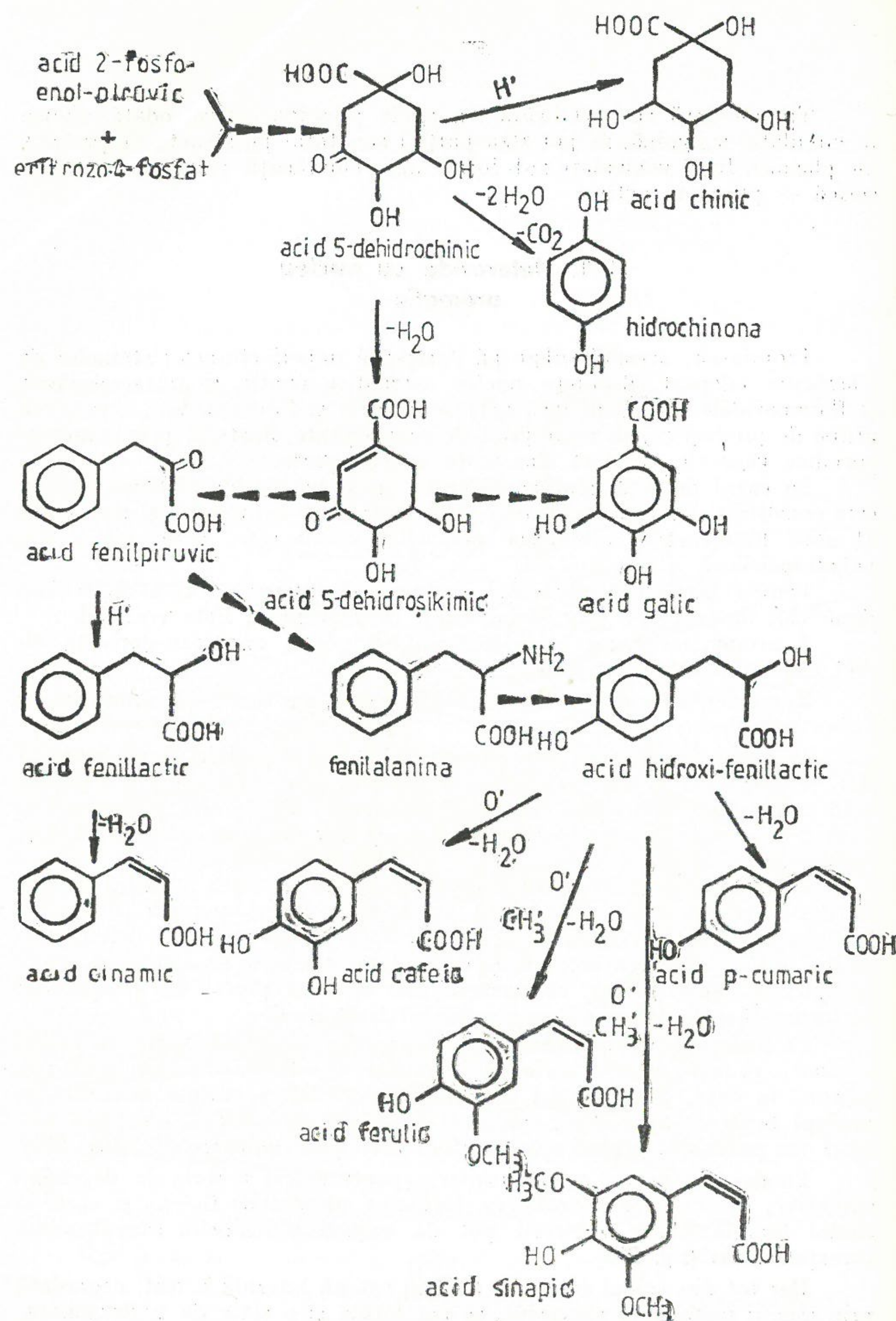


Fig. 232 — Formarea unor acizi polifenol carboxilici

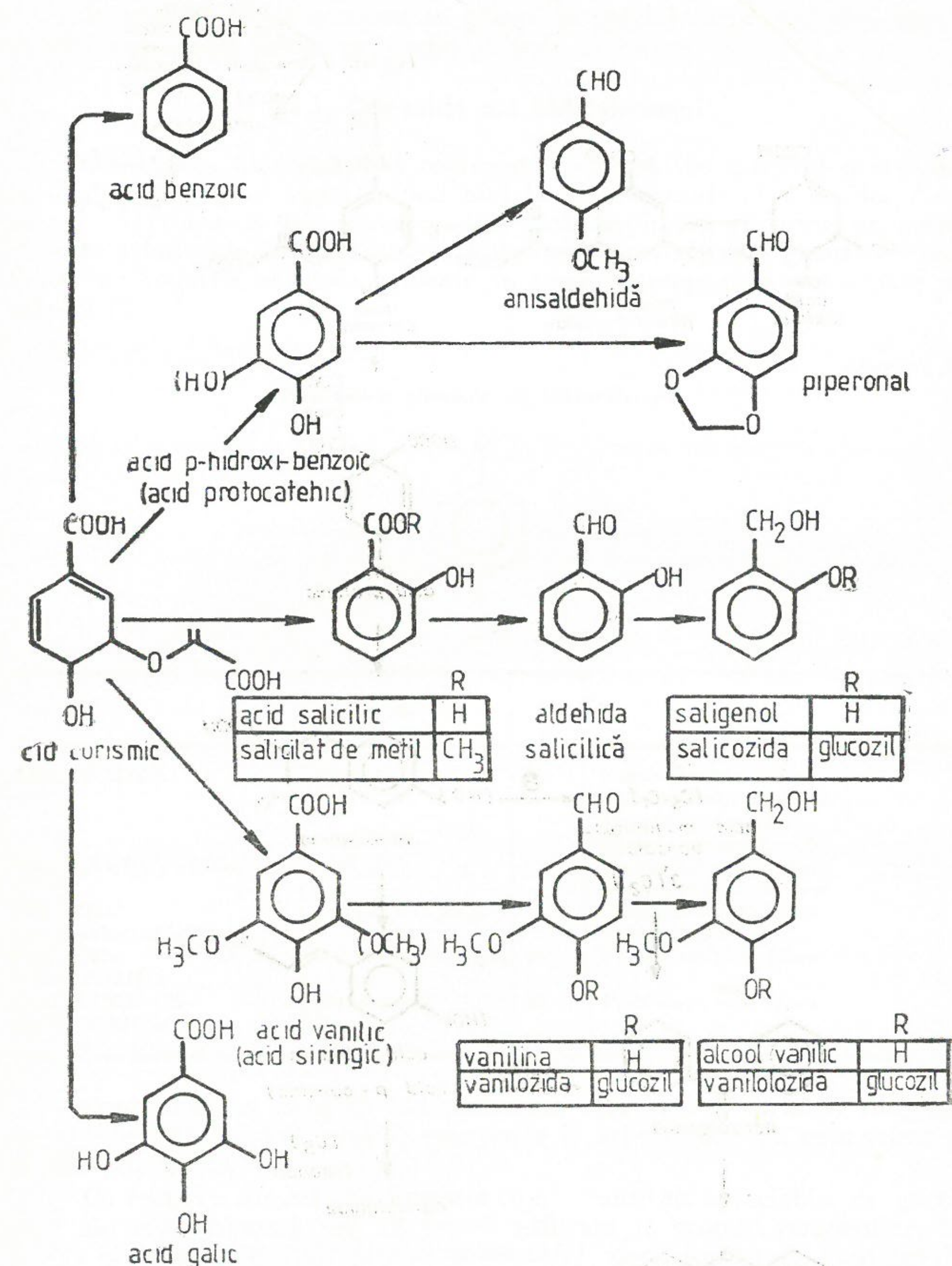


Fig. 233 — Formarea unor aldehide şi alcooli aromatici

Este drept, că nici în acest caz, grupele de substanţe citate nu iau naştere, în exclusivitate, prin aromatizarea pe calea acidului şikimic, dar pentru scopuri didactice, le vom discuta în cele ce urmează, în acest context.

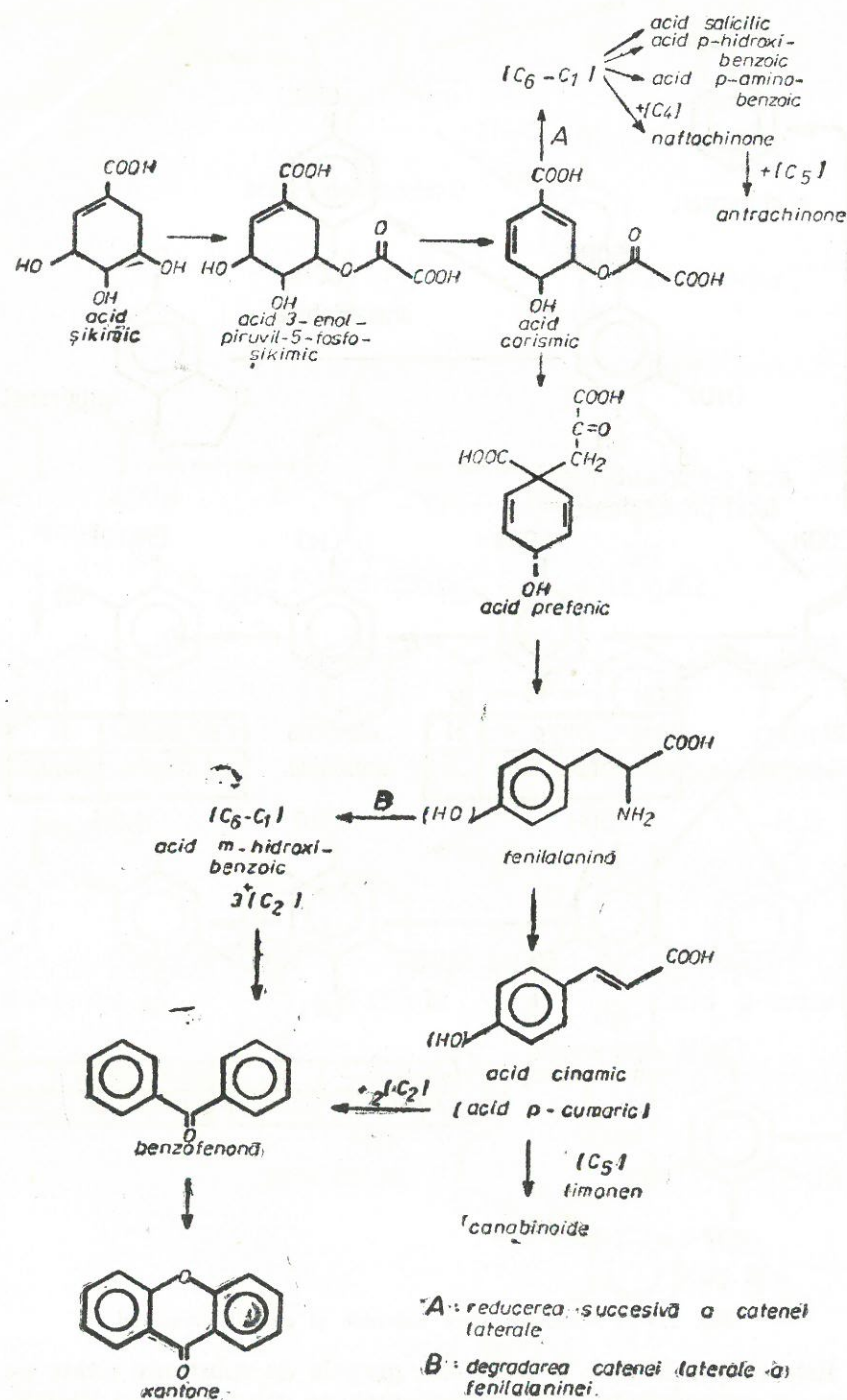


Fig. 234 — Formarea unor principii active prin intermediul acidului şikimic

În plante, aceşti compuşi se găsesc în special sub formă glicozidată şi mai puţin sub forma agliconilor liberi.

2.1.1. Glicozide ale hidrochinonei

Glicozidele hidrochinonei reprezintă o clasă de compuşi destul de răspîndită în regnul vegetal, mai ales la reprezentanţi ai familiilor *Ericaceae, Saxifagaceae* şi *Rosaceae*. Cea mai răspîndită glicozidă de acest tip este arbutozida, hidrochinon-β-D-glucozida; principalele glicozide existente în drogurile vegetale utilizate în scopuri terapeutice sînt redate în tabelul 27.

TABELUL 27

Principalele glicozide ale hidrochinonei



	R_1	R_2	
ARBUTOZIDA	$C_6H_{11}O_5$	H	*Vaccinium vitis idaea* *Arctostaphylos uva-ursi* *Bergenia crassifolia* *Pyrus communis*
METILARBUTOZIDA	$C_6H_{11}O_5$	CH_3	*Vaccinium vitis idaea* *Arctostaphylos uva-ursi*
PIROZIDA (acetil-arbutozida)	6-O-acetil-$C_6H_{10}O_4$	H	*Vaccinium vitis idaea* *Pyrus communis*
CAFEOIL-ARBUTOZIDA	2-O-cafeoil-$C_6H_{10}O_4$	H	*Vaccinium vitis idaea*
HIDROCHINON-GENTIOBIOZIDA	genţiobioză	H	*Vaccinium vitis idaea*

Conţinutul în derivaţi hidrochinonici este foarte variabil, mergînd de la 0,5—20% glicozide totale exprimate în arbutozidă, aşa cum reiese şi şi din tabelul 28.

Cu toate că frunzele de *Bergenia* conţin cantităţi apreciabile de glicozide ale hidrochinonei, ele nu pot fi utilizate în scopuri terapeutice, la fel ca şi frunzele de păr (*Pyrus communis*), deoarece au un conţinut ridicat în tanin, ceea ce determină apariţia, la folosire mai îndelungată, a unor iritaţii gastro-intestinale.

Glicozidele de acest tip nu sînt singurii derivaţi de hidrochinonă cunoscuţi a exista în plante. Este cunoscut faptul, că în unele zone din India, dar mai ales în Tibet, indicele demografic se menţine constant de mai bine

de 200 de ani. Cercetări efectuate în zonele respective au scos la lumină că acest fenomen se datorește alimentației, bazată în mare măsură pe consumul de mazăre, *Pisum sativum*. Ori, analizele întreprinse în vederea izolării din bobul de mazăre a principiului activ, au demonstrat că este vorba de un derivat de hidrochinonă care, administrat în primele 8—10 zile de sarcină la șobolance gravide, determină resorbție fetală.

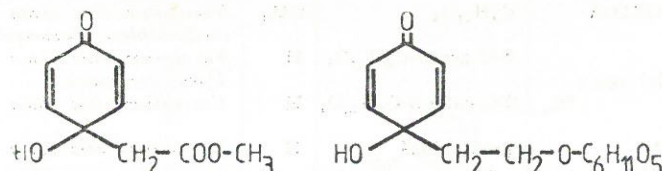
TABELUL 28

Principalele produse ce conțin glicozide ale hidrochinonei

Produs vegetal/specie	Familia	Conținutul exprimat în arbutozidă %
Vitis idaeae folium (Vaccinium vitis idaea)	*Ericaceae*	5—7
Uva-ursi folium (Arctostaphylos uva-ursi)	*Ericaceae*	5—14
Bergeniae folium (Bergenia crassifolia)	*Saxifragaceae*	12—20
Pyrus communis frunze	*Rosaceae*	2—5
Myrtilli folium (Vaccinium myrtillus)	*Ericaceae*	0,5
Callunae herba (Calluna vulgaris)	*Ericaceae*	0,5
Virburni cortex (Viburnum prunifolium)	*Caprifoliaceae*	0,5

Plecînd de la aceste constatări, în India derivatul activ (m-xilohidrochinona) este folosit de către femei, drept contraceptiv. Administrat pe cale bucală în doze de 150—350 mg, de două ori pe lună, reduce natalitatea cu 50% (Farnsworth N. R. și colab., 1975).

În ultima vreme au fost identificați, în diferite specii de *Jacaranda*, benzochinoli, substanțe derivate de la benzochinonă. Dintre aceștia jacaranona s-a dovedit a fi activă față de leucemia P—388.



jacaranona; benzochinol-glicozida din *Cornus sp.*

Că jacaranona nu este singura substanță de acest tip în regnul vegetal, o dovedește prezența glicozidei alcoolului derivat, identificat în numeroase specii de *Cornus* (Ogura M. și colab., 1976).

Bibliografie

1. KUZMIN V. I., CONTAR E. M., PUȘCAREV G. N. — Rastit. resursi, 1985, 21 (2), 176.
2. DEUTSCH H. ., ZALKOW L. H. — J. Nat. Prod., 1982, 45 (4), 390.

2.1.1.1. *Vitis idaeae folium*

Reprezintă frunzele recoltate de la planta *Vaccinium vitis idaea*, din familia *Ericaceae*, denumită popular merișor sau coacăz de munte.

Obținerea produsului. Recoltarea are loc în timpul anului, dar se recomandă mai ales în timpul înfloririi. Uscarea se face conform normelor generale, prevăzute la capitolul uscarea produselor vegetale.

Caractere macroscopice. Se prezintă sub formă de frunze coriace, obovate sau eliptice cu un pețiol scurt și cu marginea întreagă sau ușor crenelată. De obicei, marginile lor sînt răsucite către fața dorsală.

Fața superioară, mai lucioasă, prezintă nervura mediană învaginată. Fața inferioară, în schimb, este mată iar nervura mediană proeminentă. Are dimensiuni cuprinse între 2—3 cm lungime și 1—1,5 cm lățime.

Sînt de culoare verde închis pe fața superioară, cea inferioară fiind mai deschisă și cu numeroase puncte brune.

În timpul păstrării lor, culoarea poate trece spre verde cenușiu și chiar verde roșcat.

Gustul este astringent, puțin amar iar mirosul lipsește.

Caractere microscopice. Într-o secțiune transversală, practicată prin frunza de merișor, se poate vedea un mezofil heterogen asimetric în care țesutul palisadic este mai redus, sau aproape egal cu țesutul lacunar și format din 2—3 rînduri de celule.

Cele două epiderme sînt cutinizate, în special cea superioară pe care, în dreptul nervurei mediane, se pot observa cîțiva peri tectori unicelulari, sclerificați.

Fascicolul conducător libero-lemnos, din dreptul nervurei mediane, este colateral și este înconjurat de un periciclu sclerificat, fragmentat. Sub ambele epiderme, colenchim.

Într-un preparat de pulbere se pot observa fragmente de țesut clorofilian, prezentînd epiderma cu cuticulă dezvoltată, formată din celule cu pereți mai mult sau mai puțin sinuați. Stomatele au două celule anexe.

De asemenea, se mai pot observa fragmente foarte rare din perii tectori, fragmente de elemente sclerificate din pericilu, elemente conducătoare.

Compoziția chimică. Principiul activ al frunzelor de merișor este constituit din glicozidele hidrochinonei și ai derivaților săi de metilare. Componentul principal este arbutozida. Alături de aceasta, se mai găsește metilarbutozida, în cantități variabile, dar care poate să și lipsească.

De obicei, glicozidele sînt însoțite și de agliconii liberi, dar aceștia pot proveni și prin hidroliza glicozidelor în timpul operațiilor de prelucrare în vederea extragerii sau dozării.

Friederich (1968) a descoperit și o altă glicozidă, pirozida un acetilderivat al arbutozidei, acetilarea făcîndu-se la alcoolul primar al β-glucozei.

A mai fost identificat un derivat acilat al arbutozidei la molecula de glucoză, cafeoil-2-arbutozida (Haslam și colab. — 1964) și un ester benzoic al glucozei, vacciniina sau 6-benzoil-glucoza (Block și colab. — 1960).

În afara acestor heterozide, frunzele de merișor mai conțin tanin galic, elagic, acid chinic, acid ursolic, glucide, ceară și două flavonozide: izocvercitrozida și hiperozida.

Preparrea arbutozidei. Produsul vegetal, pulverizat, se extrage cu apă fierbinte, se supune defecării cu acetat de plumb, se elimină excesul de plumb prin barbotarea unui curent de hidrogen sulfurat, sau prin tratare cu o soluție de sulfat de sodiu, se filtrează și se concentrează pînă la consistența unui sirop gros.

Din acesta, prin cristalizare, se depune arbutozida care se filtrează și se usucă.

Purificarea se face din apă sau metanol, după decolorare cu cărbune animal.

Identificarea. O soluție de arbutozidă sau un decoct de frunze 2%, lasă să apară, la adăugarea unui cristal de sulfat feros, o colorație roșie care trece în violet, depunînd și un precipitat de culoare violet închis. La tratarea cu cîteva picături de soluție de alaun feric amoniacal, se produce o colorație albastru închis, datorită taninurilor.

F. R. VIII recomandă o reacție prin care se efectuează hidroliza acidă, direct în frunze, se extrage cu eter etilic, se evaporă eterul și reziduul se microsublimează pe o lamă de microscop. Sublimatul, tratat cu o picătură de clorură ferică, se examinează la microscop. Se observă cristale aciculare, brun negricioase.

Pentru identificare, se mai pot folosi cromatografia pe hîrtie, care prezintă avantajul selectivității, punînd în evidență fiecare component în parte, glicozidă sau aglicon.

Dozarea. Există mai multe metode de determinare cantitativă a arbutozidei. Una dintre cele mai larg folosite este metoda iodometrică, care prezintă însă dezavantajul lipsei de specificitate, determinînd, alături de arbutozidă și alți fenoli sau substanțe reducătoare din plantă.

Metoda iodometrică constă în următoarele: extractul din pulberea de frunze, obținut cu ajutorul apei sau al acetonei, se defecă cu acetat de plumb, se îndepărtează excesul de plumb și se hidrolizează glicozida, în mediu acid.

În produsul de reacție, în urma oxidării parțiale a hidrochinonei la p-benzochinonă, cu formarea de chinhidronă, apare o colorație brună. Chinhidronele rezultate în urma oxidării hidrochinonei, se reduc cu ajutorul zincului metalic, se alcalinizează și se titrează hidrochinona cu ajutorul soluției 0,1 N de iod.

Acidul iodhidric rezultat din interacțiunea iod-hidrochinonă, continuă să acționeze asupra p-benzochinonei formate, conform reacției generale, de adiție, a acizilor halogenați, la chinone. Produsul final al acestei reacții este 3-iod-hidrochinona.

G. Rácz a întreprins un larg studiu critic, al metodelor de dozare ale arbutozidei. Deoarece metoda descrisă anterior este puțin specifică autorul citat a elaborat o modificare a acesteia, în care, după hidroliză, se oxidează în totalitate hidrochinona la p-benzochinonă, cu ajutorul bicromatului și se antrenează cu vapori de apă chinona formată, ceea ce conferă o mai mare selectivitate, însoțită fiind și de o creștere considerabilă a sensibilității și preciziei.

Mediul din care se efectuează antrenarea cu vapori se saturează cu sulfat de sodiu iar titrarea se face indirect, adăugînd un volum de soluție de iod și titrînd excesul cu tiosulfat.

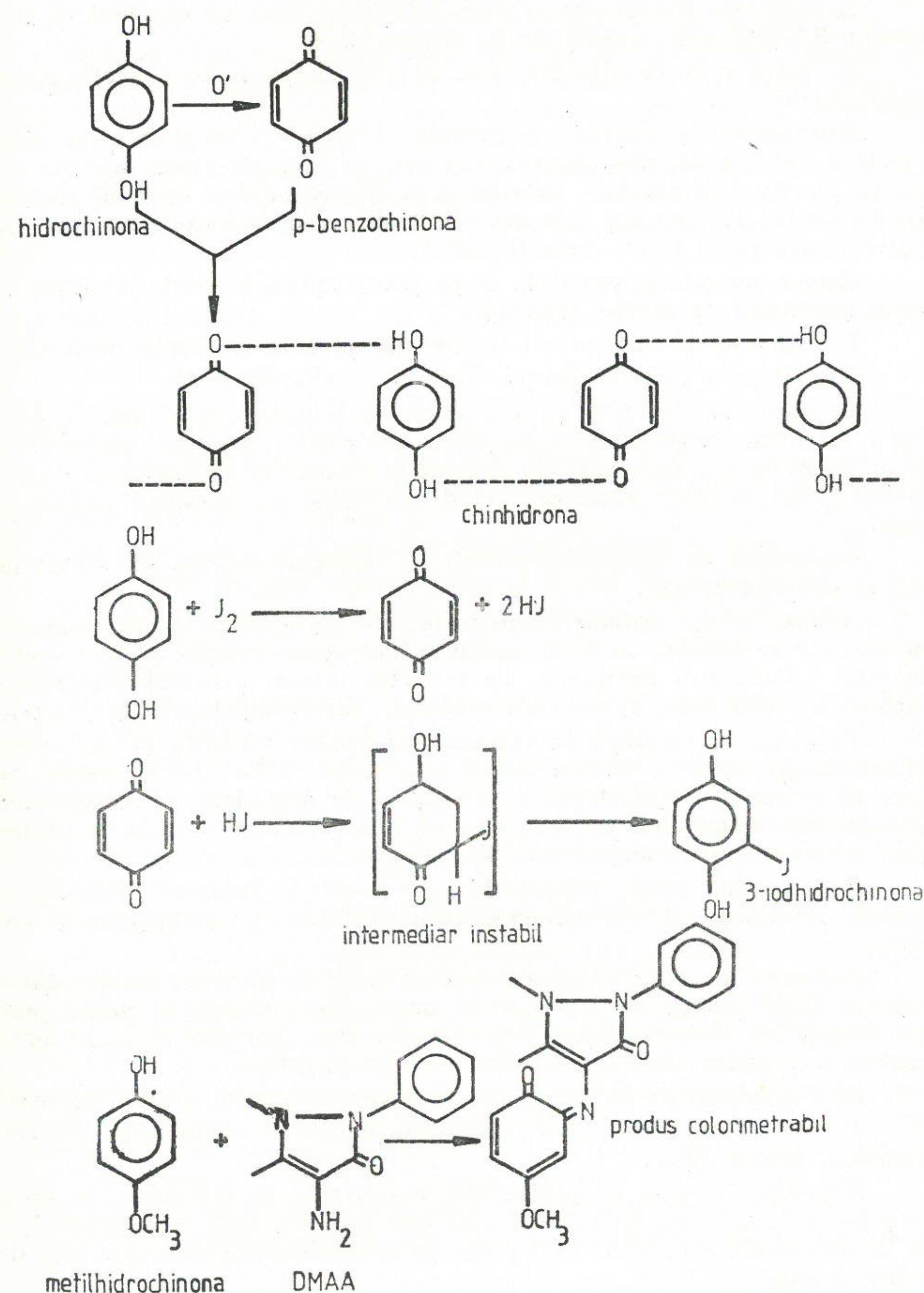


Fig. 235 — Dozarea hidrochinonei și a metilhidrochinanei

Metoda este oficializată în F. R. VIII, care cere un conţinut de minimum 3% glicozide, exprimate în arbutozidă.

În afara celor descrise mai sus, se mai cunosc metode colorimetrice polarimetrice etc.

Hörhammer a elaborat o metodă volumo-cromatografică, în care, pipetînd volume diferite dintr-un extract, pe cromatogramă, după tratarea cu reactivul de revelare, determină cantitatea minimă capabilă să producă reacţia. Revelatorul este constituit din acid fosfowolframic care se pulverizează peste hîrtia cromatografică.

Este o metodă orientativă, ce se poate aplica în controlul rapid al medicamentelor, la nivelul farmaciei.

În frunzele de merişor s-a determinat pînă la 6—7 g% arbutozidă.

Există şi o metodă pentru dozarea metilarbutozidei.

În acest caz, extracţia se face în mediu acid, din capul locului, pentru a favoriza, concomitent şi hidroliza glicozidelor. Produsul de hidroliză se oxidează cu apă oxigenată, la chinonă şi aceasta se cuplează cu 4-amino-antipirină (reactiv Emerson), cînd se obţine un complex colorat în roşu.

Complexul de metilhidrochinonă se extrage, selectiv, cu acetat de etil şi se fotometrează.

Acţiune şi întrebuinţări. Sub formă de decoct sau infuzie, frunzele de merişor se folosesc în tratamentul bolilor căilor urinare şi, în deosebi, în stări inflamatorii purulente. Pe traiectul urinar, arbutozida şi metil-arbutozida sînt hidrolizate la hidrochinonă, metilhidrochinonă şi glucoză.

Acţiunea antiseptică, în tratamentul bolilor amintite se datoreşte hidrochinonei, care se elimină rapid prin urină, colorînd-o în verde. Se pare că acţiunea dezinfectantă a produşilor de degradare ai arbutozidei, se manifestă numai într-o urină alcalină (pH = 8—8,5) ceea ce se obţine prin administrarea concomitentă de bicarbonat.

Într-o urină acidă, arbutozida este inactivă. Taninurile exercită o acţiune sinergică cu hidrochinona, prin calităţile lor astringente şi antiseptice.

Acţiunea diuretică a infuziilor de frunze de merişor, nu se datoreşte aceloraşi produşi de degradare ai arbutozidei, aşa cum se credea pînă nu demult, ci flavonozidelor, deşi acestea sînt în cantitate insuficientă pentru a produce diureza în cele mai multe cazuri.

Sînt administrate în cazuri de catar vezical, cistite, pielite, uretrite.

Datorită taninurilor, sînt administrate pentru combaterea diareei, leucoreei, hemoragiilor.

Extractele apoase de plantă sînt active faţă de stafilococ, *in vivo*, ca şi *in vitro*, dar această activitate nu este proporţională cu concentraţia de hidrochinonă, din urină, ci depinde de sensibilitatea germenilor faţă de hidrochinonă.

Supradozată, poate provoca inconveniente prin cearea unei hipersensibilităţi, iritarea mucoasei gastrice, fenomene alergice.

Intră în compoziţia ceaiului diuretic.

2.1.1.2. *Uvae ursi folium*

Frunzele recoltate de la planta *Arctostaphylos uva-ursi* (sinonim cu *Arbutus uva-ursi*) din familia *Ericaceae* şi care este denumită popular strugurii ursului. Deşi există în ţara noastră, reprezintă totuşi un produs de import.

Astăzi se cunosc, în ţară, numai două staţiuni unde habitează această specie, deoarece în trecut, a fost exploatată pînă aproape de dispariţie ; din această cauză nu se mai recoltează la ora actuală, fiind ocrotită de lege.

Caractere macroscopice. Se prezintă ca frunze coriace, groase, pieloase, cu suprafaţa lucioasă, glabre, cu o formă obovată, spatulată. Sînt scurt peţiolate, cu marginea întreagă.

Nervura mediană este invaginată pe faţa superioară, iar pe cea inferioară nervurile secundare se anastomozează formînd o reţea caracteristică.

Culoarea feţei superioare este verde deschis, lucioasă iar a celei inferioare este mai deschisă, mată. Prin păstrare, în timp, coloraţia devine roşie-brună datorită taninurilor.

Lungimea este de maximum 2 cm iar lăţimea de 1 cm.

Sînt dotate cu gust amar, astringent şi sînt lipsite de miros.

Caractere microscopice. Mezofilul este heterogen asimetric, cu un ţesut palisadic format din 3—4 rînduri de celule şi mai dezvoltat decît ţesutul lacunar.

Fascicolul conducător este colateral şi inclus într-o punte de colenchim continuă, între cele două epiderme.

În celulele parenchimatice se observă cristale prismatice de oxalat de calciu.

Într-un preparat de pulbere se poate observa epiderma cutinizată, formată din celule poligonale şi prevăzută cu stomate rotunde, avînd 5—8 celule anexe.

Rar şi numai pe nervuri se întîlnesc peri tectori monocelulari.

Compoziţia chimică. Frunzele de strugurii ursului conţin între 4—10 % arbutozidă şi oarecare cantităţi de metilarbutozidă. Există numeroase rase morfologice la acestă specie ceea ce face ca pe de o parte, conţinutul total în derivaţi de hidrochinonă că varieze mult (de la 4—14,6%), de pe altă parte, proporţia dintre arbutozidă şi metilarbutozidă să nu fie nici ea constantă. Astfel, la produsul polonez şi scandinav, spre exemplu, predomină arbutozida, în timp ce la produsul spaniol şi austriac, cele două componente să se găsească în raport de 1 : 1. De asemeni, se mai găsesc 2-0-galoilarbutozida, 6'-0-acetilarbutozida şi chiar hidrochinonă liberă în frunze, aceasta din urmă, prin polimerizare, conducînd la compuşi macromoleculari de culoare brună, din care cauză, frunzele, prin conservare, se brunifică.

Este posibil ca asupra conţinutului în arbutozidă să înfluenţeze şi momentul recoltării, precum şi modul de uscare al materialului vegetal. Urmărind conţinutul în arbutozidă de-a lungul perioadei de vegetaţie, Kutanov şi colab. au constatat că la frunzele recoltate din zona muntelui

Vitoşa, concentraţia cea mai scăzută se înregistra la sfîrşitul înfloririi (6,81%), cea mai mare (8,74%) atingîndu-se la sfîrşitul lunii septembrie.

În afara derivaţilor de hidrochinonă, mai conţin pînă la 19% taninuri, în bună parte sub forma pentagaloil- şi hexagaloil-glucozei precum şi o serie de flavonozide, reprezentînd mono- şi diglicozide ale cvercetolului şi miricetolului (Denford K. E. 1973). Din punct de vedere cantitativ, la noi în ţară, flavonele ajung la aproximativ 3,5%, exprimat în rutozidă (Tămaş M., 1973, 1974).

Mai conţin corpi cu structură triterpenică, cum sînt acidul ursolic, acidul oleanolic şi un alcool, uvaolul, prezent şi în frunzele unor rozacee şi corespunzător ca structură acidului ursolic.

De asemenea conţin acid chinic şi formic.

Identificarea. Se efectuează aceleaşi reacţii ca la *Vitis idaeae folium*. Prin microsublimare, se obţin mai întîi cristale de hidrochinonă iar la temperatură mai ridicată, de acid ursolic.

De asemenea, drogul hidrolizat cu acid clorhidric diluat, se extrage cu eter, se îndepărtează, prin distilare, eterul iar reziduul se supune sublimării. Sublimatul se tratează cu reactiv Tollens, cînd Ag^+ este redus la argint metalic.

Localizarea. Dacă se tratează o secţiune în frunză cu acid sulfuric diluat, conţinutul celulelor palisadice se colorează în galben-portocaliu. La adăugarea de acid azotic concentrat, celulele ce conţin arbutină virează în galben crom.

Dozarea. În afară de conţinutul în arbutozidă, *Uvae ursi folium* trebuie să prezinte o umiditate de maximum 12%, iar la calcinare nu trebuie să furnizeze mai mult de 4% cenuşă.

Utilizări terapeutice

Aceleaşi ca la produsul *Vitis idaeae folium*.

Bibliografie

1. KUTANOV G. M., GHENOVA E. M., RUMERUNI V. M. — Rastit. resursi, 1986, 22 (3) 425.
2. LINNENBRINK N., KRAUS L.J. — Sci. Pharm., 1986, 54, 214.
3. WAGNER H. — Pharmazeutische Biologie-Drogen und ihre Inhaltsstoffe, G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1985.
4. HÄNSEL R. — Pharmazeutische Biologie-Spezieller Teil, Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1981.
5. JAHODÁR L., KOLB I., LEIFERTOVÁ I. — Pharmazie, 1981, 36 (4), 294.

2.1.1.3. *Myrtilli folium*

Frunzele de afin, *Vaccinium myrtillus (Ericaceae)* au o formă oval-ascuţită, avînd marginea fin dinţată, sînt subţiri, glabre şi scurt peţiolate. În stare proaspătă, sînt verde deschis, la uscare necorespunzătoare ajungînd să prezinte o culoare neagră-verzuie. Au un gust dulce acrişor, astringent şi sînt lipsite de miros.

Frunzele conţin derivaţi triterpenici, taninuri, acid chinic, cafeic clorogenic, mici cantităţi de monotropitozidă, asperulozidă, cvercitrină

izocvercitrină, hiperozidă şi 3-arabinozida cvercetolului; unii autori (Friedrich H., Schönert F., 1973; Teuscher E., 1978) contestă prezenţa arbutozidei în frunze.

Cercetări româneşti au arătat, că există variaţii în ceea ce priveşte conţinutul total în derivaţi flavonici (aproximativ 1,2% flavonozide exprimate în rutozid) dependent de gradul de iluminare al frunzelor de merişor, în perioada de vegetaţie. Frunzele expuse unei iluminări intense, conţin, raportat la suprafaţă (cm^2), cantităţi aproape de 5 ori mai mari de glicozide flavonice, decît cele crescute la umbră (Tămaş, M., 1973, Tămaş M., 1974).

Intră în compoziţia ceaiului dietetic, iar în unele zone, frunzele sînt utilizate sub forma infuziei în tratamentul diabetului, fapt pus pe seama unei glicozide a acidului galic, numită neomirtilină.

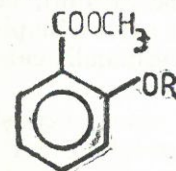
2.1.2. Glicozide ale unor derivaţi de acid salicilic

Apariţia în regnul vegetal, în special a salicilatului de metil sub forma glicozidelor sale este cunoscută încă de la sfîrşitul secolului trecut, glicozida cea mai răspîndită fiind monotropitozida, a cărei denumire derivă de la specia *Monotropa hypopitys*, pirolacee de origine americană şi asiatică, care se prescria ca vermifug şi expectorant tocmai datorită conţinutului în această glicozidă. Monotropitozida, primverozida salicilatului de metil este deosebit de răspîndită mai ales la speciile aparţinînd familiilor *Ericaceae*, *Betulaceae* şi *Polygalaceae* precum şi în genul *Filipendula* din familia *Rosaceae* (Hegnauer R., 1964). O altă glicozidă, violutozida în care glicozidarea salicilatului de metil se face cu vicianoză, apare frecvent la speciile de *Viola*.

Caracteristic pentru plantele ce conţin glicozide ale unor derivaţi de acid salicilic este faptul că întotdeauna, acestea sînt însoţite în materialul vegetal de enzimele corespunzătoare de degradare şi anume de glicozidaze şi esteraze foarte active, care însă sînt localizate în celule alăturate, altele decît cele în care se găsesc heterozidele în discuţie. Prin rănirea sau moartea organului, aceste enzime ajung în contact cu glicozidele pe care le degradează, astfel încît, după scindarea glicozidei cu eliberarea salicilatului de metil, are loc în continuare o hidroliză a legăturii ester, cu formarea de acid salicilic şi respectiv a alcoolului metilic.

Aceasta explică de ce, odată cu uscarea produsului vegetal, mirosul aromat caracteristic de salicilat de metil dispare, în drog formîndu-se acidul salicilic.

Glicozide ale salicilatului de metil sînt foarte răspîndite, întîlnindu-le la scoarţa de *Betula lenta*, de *Populus sp.*, *Salix sp.*, *Viburumum prunifolium*, în frunzele de *Gaultheria procumbeus*, *Populus sp.*, *Quercus sp.*, *Coffea arabica*, în partea aeriană înflorită de *Viola tricolor*, în florile de *Filipendula ulmaria*, în mugurii de plop, dar şi în rădăcini *(Senegae radix)* sau fructe cum ar fi fragi şi zmeură, măcieşe şi cireşe.



monotropitozida: R=primverozil; violutozida R=vicianozil

2.1.2.1. *Betulae cortex*

Este scoarța de culoare neagră, recoltată de pe specia ***Betula lenta*** (***Betulaceae***), mesteacăn originar din Canada și SUA. Scoarța conține cantități reduse (aprox. 0,2% în drogul proaspăt) de monotropitozidă, alături de cantități mici de acid galic, clorogenic și betulinol. Datorită conținutului în monotropitozidă se folosește în zonele de proveniență ca antireumatic.

2.1.2.2. *Gaultheriae folium*

Reprezintă frunzele speciei ***Gaultheria procumbens***, (***Ericaceae***), tufă atingînd 15—40 cm înălțime, cu frunze eliptice, scurt pețiolate și marginea întreagă, dure, coriace, casante, ușor recurbate spre fața inferioară, cu nervura mediană pronunțată. Florile mici, alb-rozii, reunite în ciorchine sînt înconjurate de un involucru roz-roșu, și se transformă, după fecundare în fructe, sub forma unor capsule globuloase.

Frunzele, de culoare verde în stare proaspătă, brun-roșcate prin uscare, cu un miros și gust caracteristic, puternic balsamic și aducînd a vanilie, se utilizează în scopul obținerii așa-numitei *esențe de wintergreen* prin antrenare cu vapori de apă. Lichid limpede, gălbui, foarte fluid, insolubil în apă, dar solubil în solvenți organici și uleiuri vegetale, cu miros puternic aromat, particular, penetrant este format în special din salicilat de metil, la care se adaugă triacontan și gaulterilenă. *Esența de wintergreen* se folosește extern, în frecții antireumatice dar și intern, ca stimulent și antiseptic bronșic în doze de 0,5—1 g de 3—4 ori pe zi.

Se mai poate folosi și sub formă de inhalații sau fumigații în tratamentul unor afecțiuni bronșice infecțioase.

Salicilatul de metil din compoziția *esenței wintergreen* provine din gaulterină, care, în mod eronat era considerată înainte vreme ca fiind monoglucozida salicilatului de metil. Între timp se știe, că frunzele de *Gaultheria* conțin monotropitozidă, gaulterina fiind deci identică cu aceasta.

În afara frunzelor de *G. procumbens*, se mai folosesc și frunze de *G. humilis*, *repens*, *punctata* și *hispidula* (ultimele trei originare din Java și India) pentru obținerea *esenței de wintergreen*.

2.1.2.3. *Populi gemma*

Drogul vegetal este constituit din mugurii foliari ai unor specii de plop, *Populus nigra*, *P. termula* și *P. pyramidalis* din familia *Salicaceae*, arbori comuni în Europa centrală și meridională.

Mugurii se recoltează primăvara, înainte de a se desface frunzele, deoarece în acel moment conțin cea mai mare cantitate de substanțe rezinoase. Dacă se recoltează de pe plopii doborîți (din diverse rațiuni), se pot strînge toți mugurii, dar dacă recoltarea se face de la arbori în picioare, atunci se colectează doar mugurii laterali nu și cei terminali, care trebuie să asigure înfrunzirea.

Odată recoltați, mugurii se svîntă mai întîi, apoi se usucă, expuși în strat subțire pe rogojini sau împletituri de nuiele, în camere bine aerisite sau uscătoare artificiale.

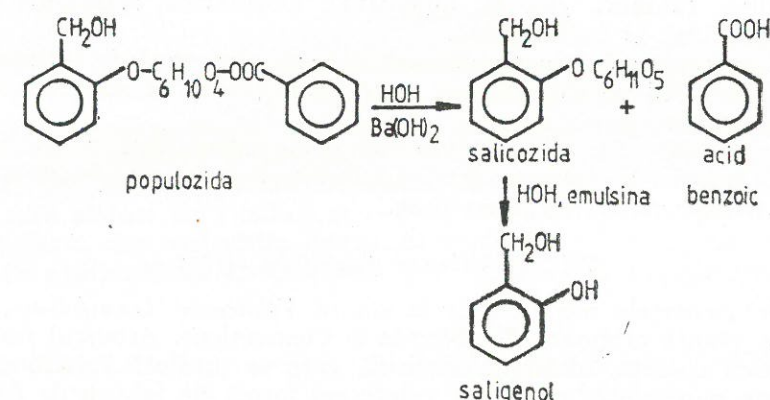
Caractere macroscopice. Mugurii sînt constituiți dintr-un ax central, scurt, pe care se află amplasate 4—8 bractee ovale, ascuțite, imbriçate, aderente unele de altele datorită substanțelor rezinoase cu care sînt acoperite, ceea ce le conferă forma unor corpi alungiți, drepți sau ușor recurbați, mai mult sau mai puțin ascuțiți.

Datorită substanței rezinoase, cu care sînt îmbibate bracteele, au aspectul lucios. Deoarece, în urma uscării, rezina se solidifică, ei devin coriacei și casanți.

Sînt groși de 5—8 mm și ajung pînă la 2,5 cm lungime.

Culoarea este brun-gălbuie, gustul aromat amar iar mirosul balsamic, particular.

Compoziția chimică. Mugurii de plop conțin în afară de rezină, ulei eteric și ceară, două heterozide: populozida și salicozida. Populozida este esterul benzoic al salicozidei, care la rîndul său, este glucozida saligenolului (alcoolul salicilic).



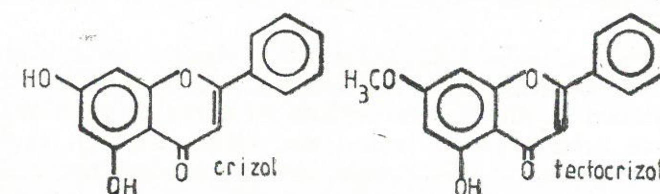


Fig. 236 — Structurile chimice ale compușilor din *Populi gemma*

Prin hidroliză alcalină, în prezența hidroxidului de bariu, se desface mai întîi legătura esterică care pune în libertate salicozida. Aceasta din urmă este hidrolizată, cu ajutorul emulsinei, pînă la saligenol și glucoză.

Mugurii de plop mai conțin și flavone dintre care crizolul și tectocrizolul, care le imprimă colorația galbenă.

În plus, conțin galangină, pinocembrină, izalpinină, pinostrobină, 3-oximetilkemferol și 3-oximetil-galangină (Egger K. și colab., 1969).

Întrebuinţări. Produsul este înzestrat cu proprietăţi astringente. Datorită substanţelor cu caracter fenolic, prezintă o activitate antiseptică iar datorită flavonelor este diuretic.

Se foloseşte în tratamentul hemoroizilor, al traheitelor, bronşitelor, şi intră în componenţa formulei pentru *Unguentum Populeum*.

2.1.2.4. *Ulmariae herba* (*Spireae herba*)

Reprezintă părţile aeriene ale speciei *Filipendula ulmaria* (sinonim cu *Spirea ulmaria*), din familia *Rosaceae*, popular denuită sînziană.

Plantă ierboasă, sînziana prezintă frunze compuse din 2—5 perechi de foliole mari, imparipenat sectate, late, ovale, foliola terminală, 3—5 lobată, fiind mult mai mare. Florile albe, mici, puternic aromate sînt dispuse în cime. Fructele, nişte achene, sîtn torsionate în spirală.

Conţin monotropitozidă, o glicozidă a salicilatului de metil, urme de vanilină, taninuri, glucide, hiperozidă, avicularină, spireozidă (cvercetol-4'-glucozida) şi heliotropină.

Monotropitozida, în timpul uscării, este descompusă enzimatic, salicilatul de metil volatilizîndu-se, astfel încît planta în stare uscată, este lipsită de miros.

Se foloseşte (la fel şi *Spireae radix*) ca antireumatic şi diuretic sub formă de infuzie. De asemeni, infuzia foloseşte pentru aplicarea de comprese pe articulaţiile reumatice, dureroase.

2.1.2.5. *Viburni prunifolii cortex*

Sînt scoarţele recoltate de la specia *Viburnum prunifolium*, *Caprifoliaceae*, plantă originară din Florida şi Connecticut. Arbustul furnizează terapeuticii scoarţa, altădată oficinală, care se prezintă sub forma unor fragmente neregulate, plate sau rulate subformă de jgheab de 5—10 cm lungime, late de 2—3 cm, uneori decorticate.

Pe faţa externă sînt brun-roşcate, striate longitudinal, faţa internă avînd culoarea galben-brună; fractura este netă, gustul uşor astrigent, lipsite de miros.

Conţin în principal salicozidă, substanţe rezinoase precum şi viburnină, o glicozidă cu structură încă neclarificată, care la hidroliză enzimatică furnizează, alături de glucoză, un aglicon cu miros de valeriană şi gust amar. Mai conţine acizi organici (valerianic, citric, maleic), taninuri.

Se prescrie în special în dismenoree, avînd o acţiune uşor sedativă şi spasmolitică mai ales în regiunea genitală (acţiune încă neinvestigată şi deci — neconfirmată), dar în zona de origine se foloseşte şi ca antidizenteric şi în tratamentul hemoroizilor.

2.1.2.6. *Vanillae fructus*

Produsul constă din fructele imature şi fermentate, recoltate de la liana *Vanilla planifolia*, din familia *Orchidaceae*. În stare proaspătă conţin glicozide ale alcoolului coniferilic, coniferozida. După fermentare, radicalul acrilic al alcoolului coniferilic este oxidat la funcţie aldehidică iar glicozida, hidrolizată.

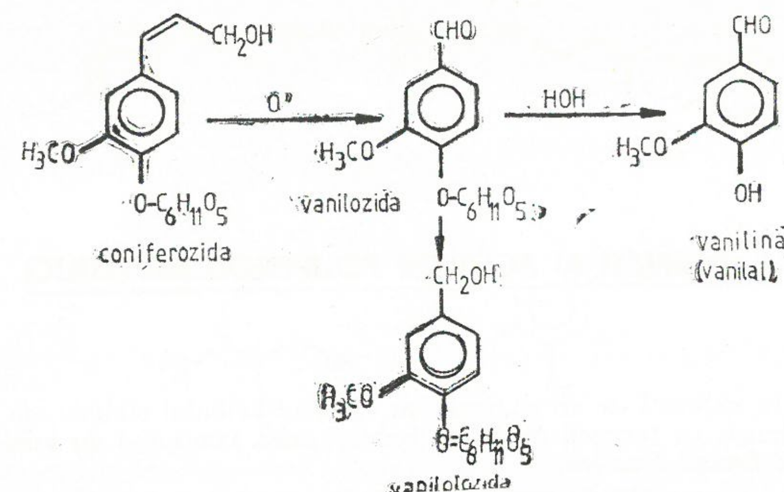


Fig. 237 — Formarea vanilinei

Glucovanilina poate fi redusă la alcoolul corespunzător, care, prin oxidare, să furnizeze şi el vanilină.

În fructele fermentate de vanilie se mai găsesc acid şi alcool vanilic, care alături de vanilină şi ceilalţi corpi menţionaţi posedă mirosul caracteristic, dar mai puţin intens, al vanilinei.

Se utilizează ca aromatizant.

3. DERIVAȚI AI ACIZILOR POLIFENOLCARBOXILICI

Prin sistemul de aromatizare cu ajutorul acidului șikimic am văzut că se ajunge, ca termeni finali, la derivați acizi, conținînd un număr variabil de funcții fenolice.

Deoarece, astfel de compuși constituie principii active ai unor importante produse vegetale, în calitate de metaboliți și totodată sînt dotați cu proprietăți de grup, ne vom ocupa cu studiul lor în cele ce urmează.

De foarte multe ori, datorită caracterului lor polifenolic, sînt denumiți pe scurt polifenoli, însă această denumire generică este destul de discutabilă și limitată ca conținut.

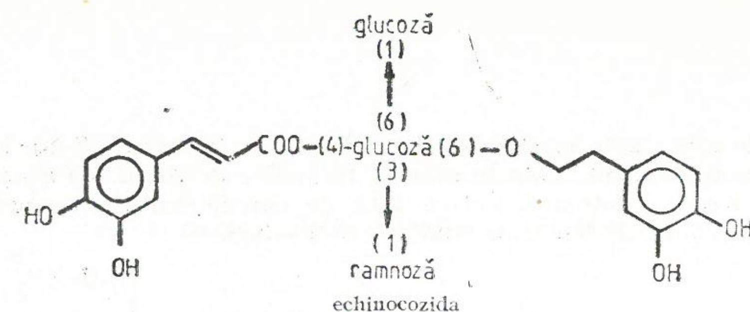
În regnul vegetal, acești compuși se găsesc sub formă mai ales de esteri, glicozide sau acilglicozide. Dintre esterii cei mari răspîndiți pot fi menționați acidul cicoreic (acid 2,3-dicafeoiltartric) și acizii clorogenici, înțelegînd sub această denumire esteri ai acidului cafeic cu acidul chinic și care sînt caracteristici unor plante din familia *Compositae*.

Astăzi se știe, că acidul clorogenic propriu-zis (acid 3-cafeoilchinic) se găsește în plante fie singur, fie însoțit de o serie de izomeri cum ar fi:

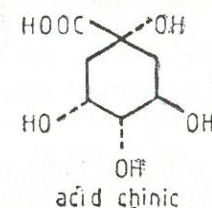
— acid criptoclorogenic: acid 1-cafeoilchinic,
— acizii neoclorogenici: acid 4-cofeoilchinic,
acid 5-cafeoilchinic, dar și de
— acizii dicafeoilchinici, așa numiții acizi izoclorogenici:
acid 3,4-dicafeoilchinic
acid 3,5-dicafeoilchinic
acid 4,5-dicafeoilchinic
acid 1,4-dicafeoilchinic = cinarină.

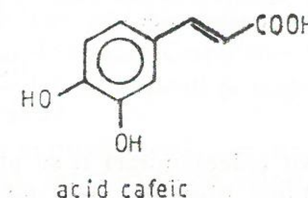
În mod analog, la *Labiatae* răspîndit este acidul cafeoil-2-hidroxi-dihidrocafeic, numit și acid rozmarinic, avînd proprietăți antioxidante deosebite și care explică folosirea unor frunze ca cele de rozmarin și jaleș în scopul conservării preparatelor de carne.

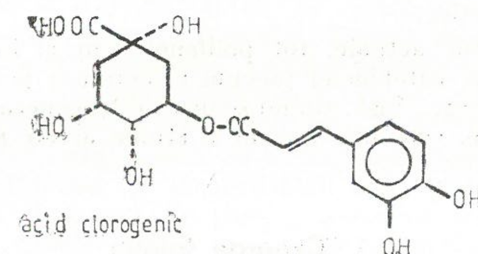
O glicozidă cu structură cu totul aparte este echinacozida, izolată din rădăcinile de *Echinacea angustifolia* și în care acidul cafeic este esterificat cu o moleculă de glucoză, care, la rîndul ei, contractează încă trei legături glicozidice.

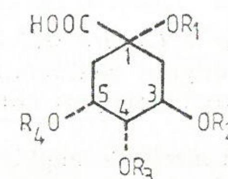


echinocozida





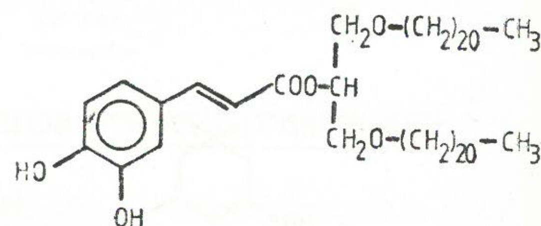




	R_1	R_2	R_3	R_4
acid criptoclorogenic	cafeoil	H	H	H
acid clorogenic	H	cafeoil	H	H
acizi neoclorogenici	H	H	cafeoil	H
	H	H	H	cafeoil
acizi izoclorogenici	H	cafeoil	cafeoil	H
	H	cafeoil	H	cafeoil
	H	H	cafeoil	cafeoil
	cafeoil	H	H	cafeoil

Fig. 238 — Structurile chimice ale derivaților polifenolcarboxilici de tip acizi clorogenici

Pe de altă parte există şi structuri cum ar fi cea a 1,3-dibehenil-2-feruloil-gliceridei identificate în scoarţa tulpinilor de *Aquilaria malaccensis* (*Thymelaeaceae*) citotoxică, activă faţă de carcinomul nasofaringian uman (KB) şi faţă de leucemia limfocitară P—388.



1,3-dibehenil-2-feruroilglicerida

Acizilor cafeoilchinici li se atribuie o foarte bună acţiune coleretică, care ar explica utilizarea mai ales a preparatelor obţinute din *Cynarae folium*, în tratamentul unor afecţiuni hepatobiliare, mai ales ca hepatprotectoare şi coleretice.

După concepţiile actuale, tot polifenoli sînt şi flavonoidele (flavonele, antocianozidele, catehinele) precum şi derivaţii polihidroxilaţi ai naftalinei, antracenului etc., însă, ţinînd seama de biogeneza ca şi de proprietăţile lor particulare, este mai indicat a studia aceste substanţe în grupe separate.

3.1. Cynarae folium

Sînt frunzele recoltate de la *Cynara scolymus* L., anghinară, din familia *Compositae*, plantă de origine mediteraniană, aflată la noi numai în culturi şi cultivată pe scară largă în scopuri alimentare în Italia, Spania, Franţa şi California.

Caractere macroscopice. Frunzele de anghinară sînt mari, bi sau mai mult penat-fidate, cu lobii spinoşi.

Pe faţa superioară sînt glabre iar pe cea inferioară sînt pîslos tomentoase.

Sînt late pînă la 6—7 cm, însă în lungime pot să ajungă pînă la 50 cm.

Culoarea este verde închis pe suprafaţa superioară, cenuşie pe cea inferioară.

Gustul este foarte amar, iar mirosul aproape lipseşte.

Compoziţia chimică. Principiile active ale anghinarei sînt constituite din depside cu structură polifenolică, cinarină (acid dicafeoil-chinic) şi produşii săi de hidroliză, acizii cafeic şi chinic.

Cercetări întreprinse în ţara noastră (E. Nichiforescu—1965) au arătat că cinarina nu se găseşte ca atare în plantă şi în drogul vegetal, ci se formează în timpul prelucrării în forme farmaceutice din acidul 3-cafeoil-chinic, substanţă genuină. Faţă de cinarină, care este o tridepsidă, în plantă se mai găsesc şi 4 didepside, denumite global acizi clorogenici (acid clorogenic, criptoclorogenic, acizii neoclorogenici).

Un alt grup de principii active este alcătuit din compuşi flavonoidici. Au fost identificate substanţe flavonoidice, denumite convenţional cu literele A, B, V, G, D, E şi J.

Dintre acestea, numai primelor două li s-a stabilit structura chimică şi anume:

— compusul A = luteolin-7-glucozida
— compusul B = luteolin-7-rutinozida

În urma stabilirii structurii de constituţie, ele au căpătat denumirea cinarozidă, respectiv scolimozidă. Autorii sovietici au pus în evidenţă şi o triglucozidă, cu o moleculă de glucoză în 4'(Dranik-Cernobai—1966).

Mai conţin tanin şi compuşi triterpenici, lactucerol şi trasterol, sitosterol şi stigmasterol, o sapogenină steroidică.

Gustul amar este dat în special de o hidroxilactonă sescviterpenică ce poartă denumirea de cinaropicrină, aflată sub formă de ester cu acidul β-hidroxi-metil-acrilic.

Încă din 1968 se stabilise faptul, că cinaropicrina nu este singură răspunzătoare de gustul amar al frunzelor. Drozdz izolase o a doua substanţă, pe care o denumise cinarolid, avînd o grupare γ-lactonă, structura nefiind lămurită la acea dată. Substanţa, amorfă, cu un p.t. = 126—127 °C îşi păstra gustul amar la diluţii de peste 1 : 2000 000.

Între timp, s-au izolat o serie de lactone sescviterpenice, ca dehidrocinaropicrina, grosheimina şi cinarotriolul, care contribuie la acţiunea colagogă a produsului vegetal. În plus, grosheimina are capacitatea de a inhiba dezvoltarea celulelor HeLa *in vitro*, ca şi multiplicarea limfocitelor numai în metafază (Bialecki M. şi colab., 1973).

De asemeni conţine, o enzimă — labenzina — care are proprietatea de a închega laptele, fiind denumită pentru aceasta, cheag vegetal (V. Cucu—1960).

Identificarea. Prin cromatografie pe hîrtie, sînt puse în evidenţă cinarina şi ceilalţi acizi polifenolcarboxilici, după revelarea cu clorură de aluminiu sau acid fosfomolibdenic.

Acţiune şi întrebuinţări. Posedă acţiune coleretică şi întăreşte funcţia antitoxică a ficatului.

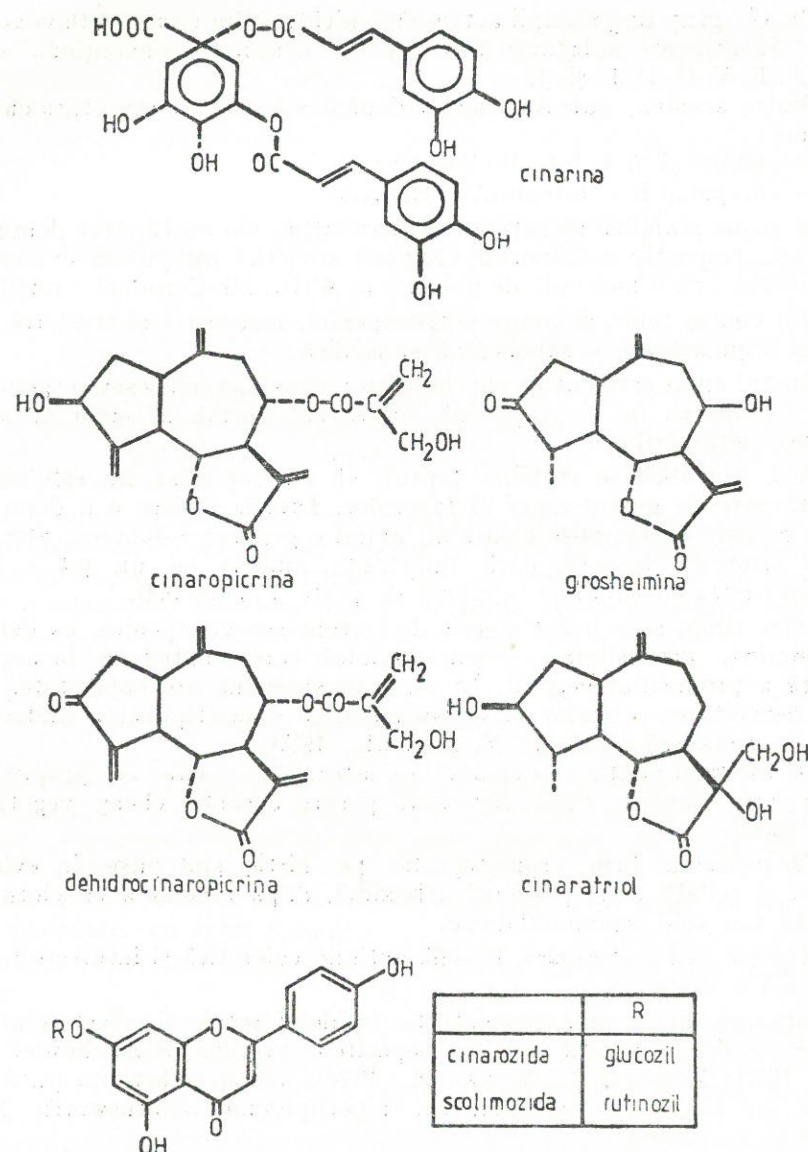
Cinarina diminuează concentraţia lipidelor totale şi colesterolul seric în cazul unor intoxicaţii sau în hepatitele cronice (Samochowiec L. şi colab., 1973; Wójcicki J., Woyke M., 1974), astăzi, substanţa pură fiind folosită cu succes în tratamanetul hiperlipidemiei (Farnsworth N. R., Cordell G. A., 1976).

Datorită flavonelor are acţiune diuretică, creşterea debitului urinar neafectînd compoziţia chimică a urinei eliminate, atît în cloruri cît şi în azot total şi amoniac.

Favorizează sinteza antitoxică de uree şi scade cantitatea de colesterol.

Este folosită ca tonic amar, în insuficienţe hepatice şi renale în tratamentul bolilor alergice pe fond hepatic, în hipercolesterolemie şi chiar dermatologie.

Se administrează sub formă de infuzie 5—10% şi extract fluid.



	R
cinarozida	glucozil
scolimozida	rutinozil

Fig. 239 — Structurile chimice ale compuşilor din *Cynarae folium*

Anghirolul este un extract apos deproteinizat, preparat de Fabrica Biofarm cu acţiune hepatoprotectoare, aflat în farmacii sub formă de soluţii şi drajeuri.

De asemeni, se mai foloseşte pentru obţinerea industrială a cheagului vegetal.

Cu studiul preparatelor din frunze de anghinară s-au ocupat în ţara noastră D. Gr. Constantinescu, C. Apreostesei, V. Cucu şi colab.

Bibliografie

1. TILGNER H. — Herba Polonica, 1983, 29 (1), 5.
2. BERNHARD H. O., THIELE K., PRETSCH E. — Helv. Chim. Acta, 1979, 62, 1288.
3. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. — Farmacognozie, I.M.F. — Bucureşti, vol. I., 1979.
4. TREASE G. E., EVANS W. C. — Pharmacognosy, Bailliere Tindall, London, ed. IX, 1978.
5. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U. — Farmacognozie, I.M.F. — Iaşi, vol. I, 1974

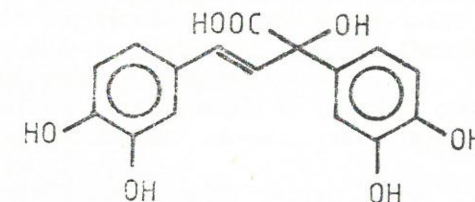
3.2. Lithospermum species

Sub această denumire generică se înţeleg patru specii aparţinînd genului *Lithospermum (Borraginaceae)* şi anume *Lithospermum officinale* (meişor), *L. purpureo-coeruleum* (meişor albastru), *L. arverse* şi *L. ruderale,* aceasta din urmă fiind de origine nord americană.

Speciile menţionate sînt plante ierboase, ce nu depăşesc un metru în înălţime. *L. officinale* se întîlneşte mai ales în pădurile şi pe versanţii însoriţi din zona de deal, planta caracterizîndu-se prin florile mici, de culoare verzuie. *L. arvense* este o specie comună în apropierea şi pe marginea culturilor, florile fiind albe, mici. Înainte vreme, din scoarţa obţinută prin decorticarea rădăcinilor se extrăgea un colorant roşu purpuriu, denumit roşu de *Lithospermum* şi care era utilizat de către femei, la ţară, pentru prepararea de farduri.

În Europa, seminţele de *L. officinale* se foloseau, sub denumirea de *Semen Lithospermi* sau *Semen Millii solis* drept contraceptiv. Cercetări efectuate în anii '79 de către Hörhammer L. şi Wagner H. au demonstrat că extractele preparate din diferitele organe ale speciei determină blocarea hormonului gonadotrop hipofizar, frunzele avînd un efect de mai mare intensitate decît rădăcinile.

Aceiaşi autori au reuşit să izoleze din materialul vegetal acidul litospermic, răspunzător de acţiunea descrisă. *Lithospermum ruderale* reprezintă specia corespunzătoare din America de Nord, plantă care a suscitat interesul cercetărilor datorită faptului că era de mult timp cunoscută şi folosită de către indienii Navajo din zona Rocky Mountain drept contraceptiv. Aşa după cum s-a dovedit, planta conţine ca şi speciile europene, acid litospermic; compusul bioactiv nu este de fapt acidul litospermic ca atare, ci un polimer cu structură încă necunoscută ce se formează în timpul uscării şi stocării materialului vegetal, sub influenţa unor enzime.



acid litospermic

De altfel, aceasta şi explică de ce acţiunea contraceptivă nu apare la materialul vegetal proaspăt ci abia după uscare, crescînd ca intensitate, pe măsură ce planta a fost stocată.

Cercetări efectuate cu extracte de *Lithospermum officinale* (rădăcini), *Lycopus europaeus* (frunze) şi *Symphytum officinale* (rădăcini) au demonstrat că abia prin incubarea, timp de o oră a acestora cu preparate enzimatice conţinînd polifenoloxidaze (realizate, la rîndul lor din frunze de *Licopus* şi *Lithospemum*, se formează compusul (sau compuşii) bioactivi, cu acţiune antigonadotropă, antitireotropă şi hipoglicemiantă (Wagner H., Hörhammer L., Frank U., 1970).

Se pare că asocierea de rutozidă şi acid clorogenic la extractele de *Lithospermum ruderale* determină exaltarea acţiunii sterilizante.

Un studiu comparativ efectuat (în 1987 de Swiatek şi colab.) asupra speciilor *Lithospermum arvense* şi *Lycopus europaeus* stabileşte componenţa în acizi polifenolcarboxilici, determinînd totodată, că partea aeriană este mai bogată în astfel e compuşi, decît organele subterane. În ambele se găsesc : acid vanilic, siringic, p-cumaric, p-hidroxifenil-acetic şi p-hidroxibenzoic, acidul cafeic găsindu-se, în plus, în *Lithospermum arvense* în timp ce în *Lycopus europaeus* se găsesc acizii ferulic, izoferulic, sinapic şi rozmarinic.

Pentru extractele de *Lithospermum ruderale* s-a dovedit, pe lîngă descreşterea activităţii gonadotrope a glandei pituitare şi existenţa unui efect anovulator (Farnsworth N. R. şi colab. 1975).

Indiencele Navajo, pentru a-şi asigura sterlitatea, beau zilnic, timp de 6 luni, o infuzie de *Lithospermum*.

Astăzi se ştie, că există numeroase plante ce conţin acid litospermic, printre acestea găsindu-se şi unele plante medicinale : *Arctostaphylos uva-ursi, Symphytum officinale, Echium vulgare, Cnicus benedictus* sau *Rubus idaeus*.

Extractele de *Lithospermum europaens* sînt folosite în medicina tradiţională ca antidiuretice şi antibronşitice.

Bibliografie

1. SWIATEK L., GRABIAS B., ROZGA M. — Herba Polonica, 1987, 33 (2), 84.

4. CUMARINE ŞI DERIVAŢI

Cumarinele sau α-benzo-pironele sînt derivaţi naturali ai benzopiranului, heterociclu cu o funcţie cetonică în poziţia α, ceea ce le conferă structura lactonică a acizilor orto-hidroxicinamici. Ca urmare a acestei structuri caracteristice, se deosebesc între ele prin felul şi numărul substituienţilor grefaţi pe nucleul de bază şi care pot fi oxidrili, metoxili sau de altă natură.

α-Pirona, denumită şi cumalină, a fost găsită în natură, e drept doar în cîteva cazuri, dar cele mai răspîndite sînt combinaţiile benzo-α-pironei, ea însăşi provenind din benzopiran sau croman.

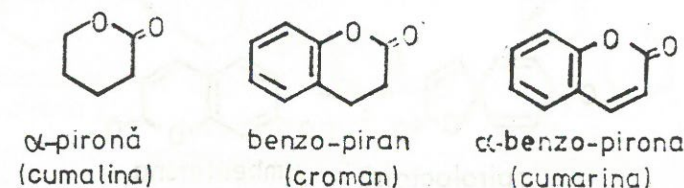


Fig. 240 — Derivaţi ai α-benzo-pironei

Cumarinele reprezintă o clasă de substanţe care, din punct de vedere terapeutic, au fost puse abia în ultimile decenii în valoare. Denumirea de cumarine provine de la cuvîntul „coumara", care se dau, în insulele Caraibe, seminţelor de Tonka, puternic aromate datorită conţinutului bogat în cumarină.

Răspîndirea. Cercetările întreprinse în ultimii ani, au condus la identificarea şi izolarea a unui număr tot mai mare de cumarine, din numeroase plante inferioare şi superioare. Au fost găsite în alge, ciuperci licheni, iar dintre plantele superioare cele mai bogate s-au dovedit a fi familiile *Leguminosae, Umbelliferae, Rutaceae, Labiatae, Orchidaceae* etc. Se întîlnesc şi în unele organisme animale.

În unele plante se pot acumula în cantităţi considerabile, cum ar fi dafnina care, în specia *Daphne odorata,* poate ajunge pînă la 20% din conţinutul acesteia.

Nu au o preferinţă anumită pentru unele organe ale plantelor,

Biosinteza cumarinelor. În capitolul privind biosinteza principiilor active în plantele medicinale, au fost prezentate căile de biosinteză atît

a cumarinei, ca atare, cît și a celor substituite. De asemenea, un model de biosinteză a furano- și pirano-cumarinelor (S. A. Brown, 1964; T. O. Soine, 1964; D. J. Austin, M. B. Meyers, 1965; H. G. Floss, 1966; H. G. Floss, U. Mothes, 1966; K. G. Edwards, J. R. Stoker, 1967; J. Favre—Bonvin și col., 1968; K. C. Edwards, J. R. Stoker, 1968; E. Reinhard și col., 1971; S. C. Basa și col., 1970, 1977).

Față de cele cunoscute însă, Austin și Meyers (1965) au mai pus în evidență o modalitate de formare a cumarinelor 7-oxidrilate, cînd acidul p-cumaric nu mai este un intermediar direct în închiderea nucleului cumarinic. Ca urmare a izomerizării catenei laterale, au loc o serie de oxidări, fie într-o dienonă intermediară, fie într-o spirolactonă, după care urmează configurarea structurii cumarinice, ca în schema alăturată. Un astfel de proces se petrece în frunzele de *Hydrangea* și *Lavandula*:

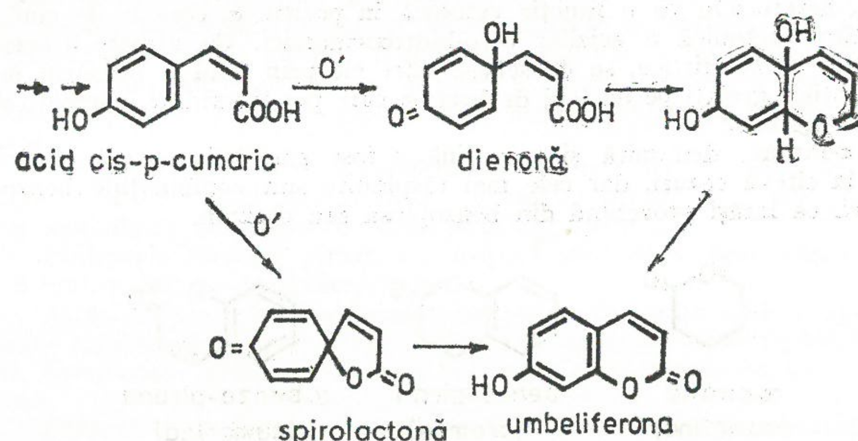


Fig. 241 — Modalitate de formare a cumarinelor 7-hidroxilate

Pentru cumarine 7-metoxilate, la spirolactona formată are loc un transfer de grupare metil, prin intermediul adenozil-cisteinei (A. I. Scott și col., 1096), pentru formarea herniarinei: (Fig. 242):

Structura chimică și clasificarea. Cumarinele sînt derivații de condensare cu un nucleu benzenic, ai α-pironei sau cumalinei. Aceasta, ca atare sau substituită, a fost identificată în cîteva plante, ca în cazurile de mai jos (fig. 243).

În marea majoritate a cazurilor însă, cumalina se întîlnește condensată cu ciclul benzenic, că în cumarina proporiu zisă sau derivații săi. Prin substituțiile și modificările structurale, apărute la nucleul de bază, pot lua naștere un număr mare de compuși care, după detaliile structurale, pot fi clasificați astfel:

a. *Derivați de cumarină propriu-ziși*

În această subgrupă pot fi incluși derivații cumarinei substituiți cu hidroxili liberi, metoxilați sau glicozidați. Cea mai mare parte a acestor derivați sînt hidroxilați în poziția 7, însoțită sau nu de alte substituții

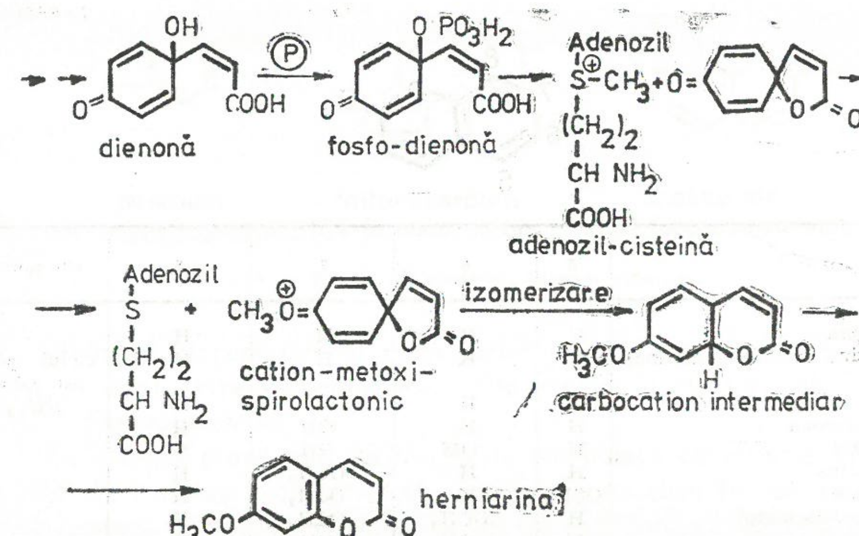


Fig. 242 — Modalitate de formare a cumarinelor 7-metoxilate

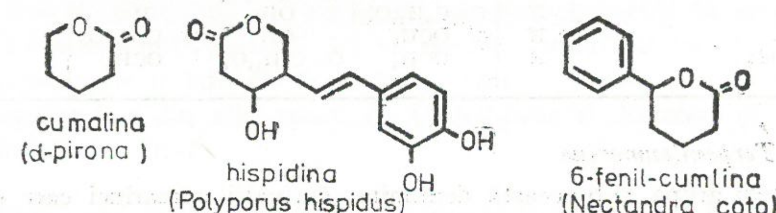


Fig. 243 — Cumalina și derivații

în 6 și 8. mai rar se întîlnesc derivați de oxidare în 4 și aproape deloc hidroxiderivați în 3 sau 5.

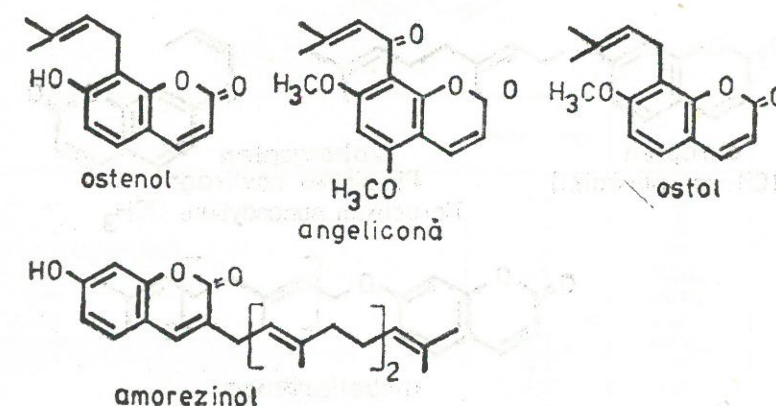
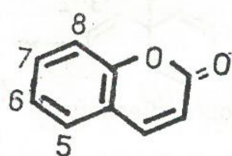


Fig. 244 — Structurile unor terpenilcumarine



	5	6	7	8	alte poziții
Cumarina	H	H	H	H	
Melilotina (dihidro-cumarina)	H	H	H	H	ciclul piranic saturat
4-Hidroxi-cumarina	H	H	H	H	OH/C_4
Umbeliferona	H	H	OH	H	
Esculetol	H	OH	OH	H	
Herniarina	H	H	OCH_3	H	
Limetina	OCH_3	H	OCH_3	H	
Dimetoxi-esculetol	H	OCH_3	OCH_3	H	
Scopoletol	H	OCH_3	OH	H	
Fraxetol	H	OCH_3	OH	OH	
Izofraxidina	H	OCH_3	OH	OCH_3	
Skimina	H	H	$O-C_6H_{11}O_5$	H	
Esculozida	H	$O-C_6H_{11}O_5$	OH	H	
Fraxozida	H	OCH_3	OH	$O-C_6H_{11}O_5$	
Fraxidinozida	H	OCH_3	$O-C_6H_{11}O_5$	OCH_3	

b. *Terpenilcumarine*

Putem grupa, sub această denumire, derivații cumarinei care conțin grefat pe nucleul cromanic un rest izoprenoidic, biogenetic adus prin intermediul izopentenil- sau dimetilalil-pirofosfatului. După lungimea catenei terpenoidice, substituite, putem distinge hemiterpenil-cumarine și sescviterpenil-cumarine. Terpenilcumarinele, propriu-zise, au catena terpenoidică legată covalent de nucleul cumarinic, ca în exemplele de mai jos. (Fig. 244)

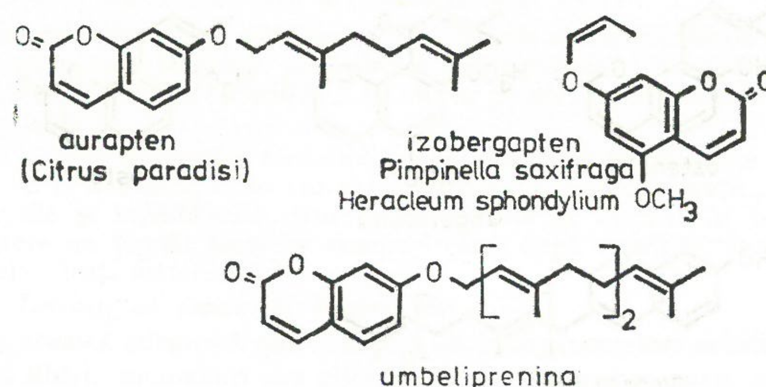


Fig. 245 — **Structurile unor terpeniloxicumarine**

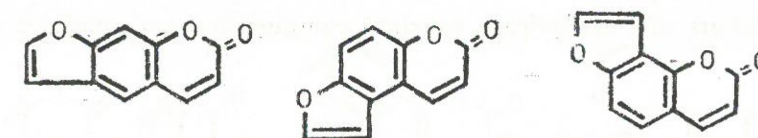


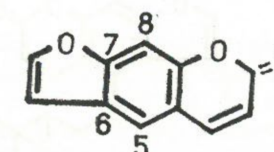
Fig. 246 — **Tipuri de structuri furanocumarinice**

Derivații terpenoidici ai cumarinelor se pot prezenta, însă, și sub formă de eteri, terpeniloxicumarine, ca în exemplele din fig. 245.

c. *Furanocumarine*

În această grupă sînt incluse acele combinații cumarinice care, cu ajutorul unei unități biogenetice C_2, mai închid un ciclu furanic sudat pe ciclul benzenic al cumarine.,După modul de închidere al ciclului furanic se cunosc trei tipuri de structuri furanocumarinice și anume, psoralenul, izopsoralenul sau angelicina și allopsoralenul (E. Späth, 1937). (Fig. 246)

Izo- și allo-psoralenii, ca atare, nu sînt cunoscuți în natură, fiind obținuți numai prin sinteză, dar se cunosc derivați ai lor. De acest tip sînt substanțele izolate din fructele speciilor de *Ammi*, din uleiul volatil al citricelor sau din alte specii de *Umbelliferae* și *Rutaceae* (L. Musayo, G. Rodighiero, 1971).



	ciclul furanic	5	8
Allo-psoralen	5,6	H	H
Psoralen	6,7	H	H
Izopsoralen (Angelicina)	7,8	H	H
Bergapten	6,7	OCH_3	H
Izobergapten	7,8	OCH_3	H
Xantotoxina	6,7	H	OCH_3
Izopimpinelina	6,7	OCH_3	OCH_3
Xantotoxol	6,7	H	OH
Bergaptol	6,7	OH	H
Pimpinelina	7,8	(6—)OCH_3	OCH_3

Structuri mai complicate, prezintă compuşii furanocumarinici din figura 247.

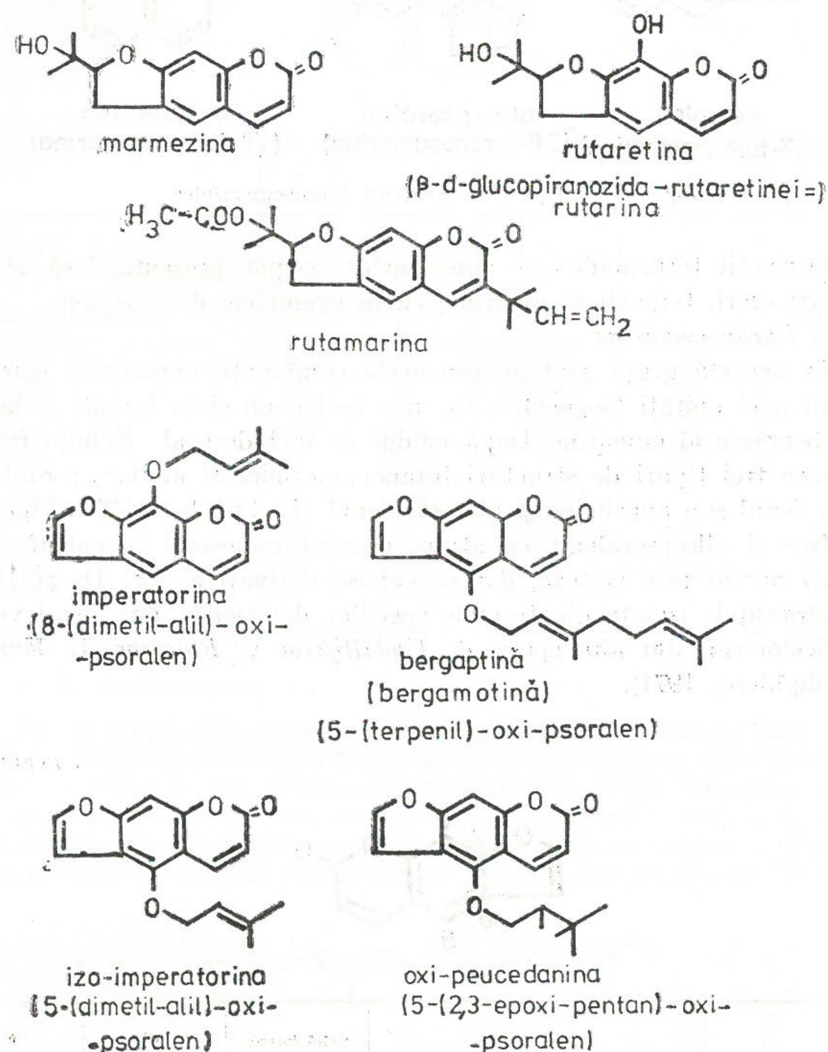


Fig. 247 — Furanocumarine cu structuri mai complicate

Ca şi în cazul cumarinelor simple şi de această dată putem aminti exemplul unor terpenil-derivaţi, după cum urmează: (Fig. 247)

d. *Piranocumarine*

În unele plante au fost identitificate şi piranocumarine dar, în orice caz, mai puţine la număr decît furanocumarinele. Se cunosc, pînă în prezent, 6,7-piranocumarine, ca xantiletina, şi 7,8 piranocumarine ca seselina, sau visnaganul.

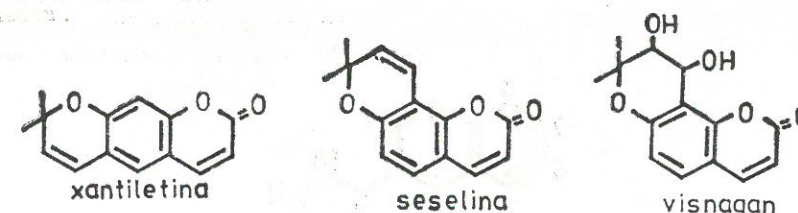


Fig. 248 — Tipuri de piranocumarine

e. *Dicumarine*

Combinaţiile de acest tip provin din legarea a două nuclee cumarinice prin, sau fără, intermediul unui radical metilenic, ca în exemplele alăturate: (Fig. 249).

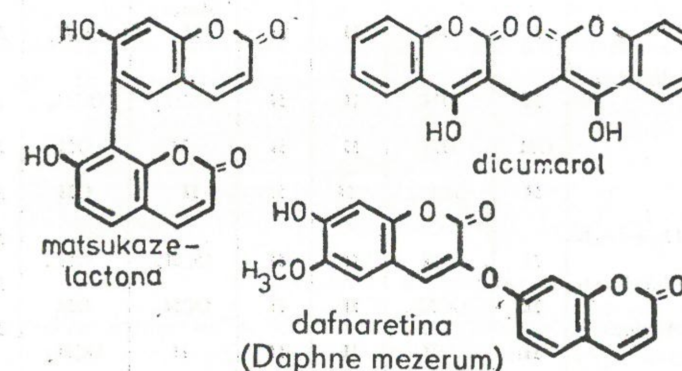


Fig. 249 — Structuri ale unor dicumarine

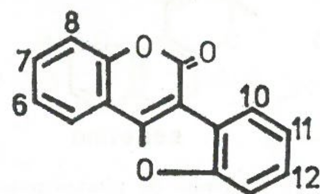
f. *Cumestanii*

Aceste substanţe sînt derivaţi cumarinici substituiţi în poziţia 3, cu un radical fenil (3-fenil-cumarină), dar care închid, prin intermediul unei legături 4,14-epoxi, un nou ciclu furanic. În natură, cumestenul, ca atare, nu a fost întîlnit, în schimb se cunosc numeroşi derivaţi de substituţie pe nucleul de bază. (Tabelul 31)

g. *4-Fenilcumarine*

În ultimii ani au fost întreprinse o serie de cercetări care au pus în evidenţă prezenţa în plante a unor substanţe care, din punct de vedere chimic, sînt derivaţi fenil-substituiţi în 4 ai cumarinei (4-arilcumarine). Cu toate acestea, Seshadri le socoteşte ca „neoflavonoide" şi le cataloghează, prin similitudine globală de structură, în grupa flavonoidelor.

Noi considerăm că denumirea de neoflavonoide nu este în măsură să le caracterizeze şi le vom clasifica la cumarine. De altfel, şi în lucrarea lui Mentzer şi Fatianoff (1964) sînt considerate tot fenil-4-cumarine, în deosebi în urma izolării noilor compuşi din speciile de *Mammea americană* L., de către Djerassi şi col., (1961). J. L. Fourrey şi col., (1970) le consi-



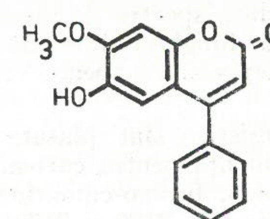
	6	7	8	10	11	12	Specia
Medicagol	H	OH	H	H	metilen dioxi	H	*Medicago sativa*
Metilcumestrol	H	OH	H	H	H	OCH_3	*Medicago sativa*
7-Hidroxi-11,12-dimetoxi-cumestan	H	OH	H	H	OCH_3	OCH_3	*Medicagi sativa*
Lucernol	OH	OH	H	H	H	OH	*Medicago sativa*
Sativol	H	OCH_3	OH	H	H	OH	*Medicago sativa*
7,12-Dihidroxi-11-metoxi-cumestan	H	OH	H	H	OCH_3	OH	*Medicago sativa*
7,11-Dimetoxi-12-hidroxi-cumestan	H	OCH_3	H	H	OCH_3	OH	*Medicago sativa*
7-Hidroxi-12-metoxicu-mestan	H	OH	H	H	H	OCH_3	*Medicago sativa, Trifolium sp.*
Cumestrol	H	OH	H	H	H	OH	*Trifolium sp.*
Trifoliol	H	OH	H	OH	H	OCH_3	*Trifolium sp.*
Repensol	H	OH	H	OH	H	OH	*Trifolium sp.*

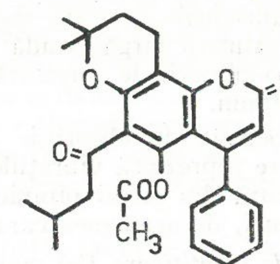
deră derivaţi de dialcoil-2,2-cromen, iar Ollis şi Sutherland (1961) consideră că biosinteza lor porneşte de la un o-dimetilalilfenol sau o-poliizoprenil-fenol.

Ca exemplu tipic amintim dalbergina, extrasă din speciile de *Dalbergia*, şi mameigina din *Mammea americana*.

h. *Izocumarine*

În această subgrupă sînt incluşi cei mai noi compuşi cumarinici, descoperiţi în ultimele două decenii şi în structura cărora heteroatomul nucleului piranic inversează poziţia cu funcţia carbonil, cu alte cuvinte sînt lactone ale cidului 2-etenolbenzoic.



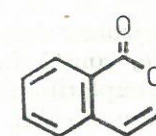


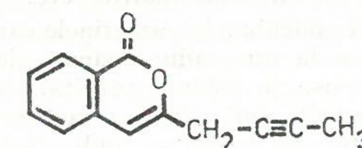
dalbergina
(4-fenil-6-hidroxi-7-metoxi-)
cumarina

mameigina

Fig. 250 — Tipuri de fenilcumarine şi piranocumarine

Interesantă este structura capilarinei, care are formula 2,3-izocumarinei, izolată din *Artemisia dracunculus*.





izocumarina şi capilarina

Prepararea cumarinelor. Combinaţiile glicozidice ale cumarinelor se obţin prin extracţie cu apă fierbinte, concentrare şi evaporarea restului de soluţie pînă la reziduu sec sau folosind acţiunea dizolvantă a alcoolului de diferite concentraţii.

În cazul derivaţiilor liposolubili, neglicozidaţi, se folosesc pentru extracţie solvenţi adecvaţi, nepolari.

Purificarea fracţiunilor extrase se realizează prin trecerea soluţiilor acestora prin coloane de răşini schimbătoare de ioni (anioniţi) sau de silicagel. Pentru cercetare se folosesc metodele cromatografice preparative pe hîrtie sau pe strat subţire.

Proprietăţi fizico-chimice. Cumarinele sînt în general substanţe solide, cristalizate, cele mai multe avînd un miros caracteristic, aromat.

Privite în lumină ultraviolet filtrată, cel mai bine pe cromatograme, prezintă fluorescenţă albastră, verzuie sau violetă, de cele mai multe ori. Intensitatea şi coloraţia fluorescenţei se poate accentua, sau dimpotrivă, poate să dispară, după alcalinizare. Se pare că derivaţii cumarinici, ca atare, nu prezintă fluorescenţă şi că aceasta, se datoreşte polifenolilor din seria cinamică, după desfacerea legăturii lactonice.

Cele glicozidate sînt solubile în apă şi în solvenţii organici polari (alcool, acetonă etc.), proporţional cu gradul de hidroxilare, pe cînd terpenilcumarinele şi furanocumarinele sînt solubile în solvenţi organici nepolari, datorită nucleului sau radicalului lipofil.

Toate cumarinele, propriu zise, prezintă spectre de absorbţie în UV caracterizate printr-o largă bandă în zona lungimii de undă de 320 nm, pe cînd furano-cumarinele prezintă o deplasare a benzii caracteristice către 300—310 nm.

În IR, benzile de absorbţie caracteristice sînt plasate la 1740 şi 1620 cm^{-1}, care reprezintă vibraţiile de valenţă pentru carbonilul lactonic şi dubla legătură din ciclul piranic. În plus, furano-cumarinele mai prezintă două benzi, de asemenea caracteristice, la 3130 şi 3170 cm^{-1}.

Metode de identificare. Cel mai frecvent se utilizează, pentru identificarea cumarinelor, cromatografia pe hîrtie sau pe strat subţire. Se foloseşte, de obicei, proprietatea de a emite fluorescenţă, caracteristică, în lumină Wood, la 365 nm, în mediu neutru şi alcalin. De asemenea, sînt utilizate coloraţiile cu diverşi reactivi diazotaţi, după deschiderea ciclului lactonic, în mediu alcalin.

Metode de dozare. Nu a fost elaborată încă o metodologie generală pentru determinarea cantitativă a cumarinelor. În funcţie de scopul urmărit, de la caz la caz, s-au elaborat metode de dozare densitometrice, spectrofotometrice, spectrofluorometrice etc.

O metodă aplicabilă la cumarinele care au fost izolate dintr-un produs vegetal şi aduse la un stadiu avansat de puritate, constă în măsurarea extincţiei compusului colorat, rezultat în urma cuplării hidroxiacizilor aromatici, proveniţi din hidroliza lactonei, în mediu alcalin, cu p-nitroanilina diazotată, sau acidul sulfanilic diazotat (Nikonov, 1965). Chambon şi col. (1969) au pus la punct o metodă spectrofotometrică, în UV, pentru bergapten şi citropten.

Rolul cumarinelor în organismul vegetal. S-a constatat că seminţele de *Mellilotus* care germinează repede, conţin cantităţi mari ale β-glucozidelor acidului cumarinic. În schimb, cele ce conţin cantităţi mari de cumarină, nu sînt capabile să germineze.

Dacă substanţele cumarinice sînt localizate într-o plantă la nivelul rădăcinii, tuplinii, sau frunzelor, s-a constatat că pe măsură ce planta se pregăteşte să înflorească, acestea dispar. De asemenea, se pare că borul este indispensabil acumulării cumarinelor şi că rănile, parazitările, sau substanţele toxice, favorizează biosinteza de cumarine.

Din cele expuse, rezultă rolul cumarinelor ca inhibitori ai germinaţiei sau ai creşterii plantelor. Mecanismul de acţiune se datoreşte blocării acidului adenozin-trifosforic şi scăderii activităţii fosforilante a mitocondriilor. Cumarinele provoacă efecte mitoclazice, de tipul colchicinei (acţiune citogenetică), iar în cantităţi foarte mici pot chiar să stimuleze creşterea plantelor (efect auxinic).

Acţiune farmacodinamică. Cumarinele au marcat, prin proprietăţile lor, apariţia unei noi clase de medicamente. Aceasta a rezultat din cercetarea asiduă a unor observaţii izvorîte din practică şi care, în urma fundamentării ştiinţifice, s-au reîntors, sub forma unor aplicaţii concrete, înapoi în practică.

Iniţial, a fost o problemă destul de obscură şi care se baza pe observaţiile veterinarilor din Alberta şi Dakota de Nord, despre „boala trifoiului

dulce". În aceste regiuni de preerie ale Canadei şi SUA, vitele mari care ingerau trifoi roşu, păstrat în condiţii necorespunzătoare, prezentau după răniri sau intervenţii chirurgicale, sîngerări exagerate, uneori mortale.

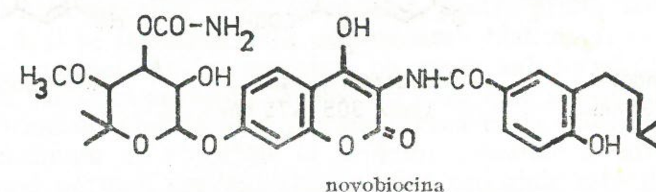
Roderik a demonstrat că sîngerarea se datora unui deficit de protrombină, datorită împiedecării formării, sau blocării, acesteia de către o substanţă toxică, existentă în trifoiul roşu prost conservat. Mai tîrziu, s-a dovedit că această substanţă toxică provenea din degradarea cumarinelor din trifoiul roşu.

După zece ani de cercetări, în 1941, Campbell şi Link izolează un produs cristalizat, care poate să provoace sîngerarea şi care s-a dovedit a fi 3,3'-metilen-bis-(4-hidroxi-cumarina). Această substanţă, denumită şi dicumarol, ia naştere sub acţiunea fermentativă a unor microorganisme ce se dezvoltă pe trifoiul roşu şi prezintă o acţiune anticoagulantă, trombolitică. Aşa s-a ajuns la clasa de medicamente anticoagulante, deosebit de preţioase în terapeutică actuală (medicamentul romànesc TROMBOSTOP).

Utilizarea anticoagulantelor cumarinice nu este lipsită de inconveniente, îndeosebi la femeile gravide cu fibrilaţii auriculare, deoarece pot provoca complicaţii tromboembolice. În astfel de cazuri s-a constatat că anticoagulantele cumarinice trec prin placentă şi în 20% din cazuri apar embriopatii, mai ales sub formă de malformaţii. Perioada cea mai critică, datorită unei sensibilităţi crescute, este între săptămîna a 6-a şi a 9-a de graviditate. Se presupune drept cauză a malformaţiilor, provocarea unei hemoragii, lipsa de vitamină K şi un efect direct al acestor anticoagulante.

Din acest motiv, în primele trei luni de graviditate se renunţă la anticoagulantele cumarinice care se înlocuiesc cu heparină ce nu trece bariera placentară.

Unii compuşi naturali cu structură cumarinică prezintă o acţiune antimicrobiană, de tip antibiotic, aşa cum este novobiocina, izolată din culturile de *Streptomyces niveus*.



novobiocina

Cumarinele izolate din lucernă şi trifoi s-au dovedit, unele din ele, a avea o acţiune estrogenă, foarte interesantă, ca cea a cumestrolului.

Una din cele mai importante aplicaţii terapeutice a cumarinelor a pornit tot de la o obsevaţie întîmplătoare. Astfel, în 1916, chimistul german Freund, observase faptul că după utilizarea unei ape de colonie ce conţinea *Oleum Bergamotae* (vezi Uleiuri volatile), persoanele care se expuneau acţiunii razelor solare sufereau, după o perioadă de latenţă de aproximativ 24 ore, o hiperpigmentare ; acest fapt a fost denumit *Photodermatitis pigmentaria* Freund.

Deseori această fotodermită pigmentară se manifestă prin apariţia unei formaţiuni în formă de picătură sau chiar de ghirlandă, la nivelul feţei, gîtului sau mîinilor, din care cauză mai este denumită şi „breloc-dermită".

În prezent se ştie că acest efect se datoreşte prezenţei în uleiul de bergamot a unei cantităţi extrem de reduse de bergapten, care chiar în doze foarte reduse exercită o acţiune fotosensibilizatoare şi chiar fototoxică. Bergaptenul, ce de altfel toate furano-cumarinele, se pare că acţionează prin formarea unor combinaţii stabile cu resturile pirimidinice din structura ADN-ului, după iradiere cu raze UV.

Derivaţii furano-cumarinici de tip xantotoxină, au fost mult folosiţi pentru acţiunea lor, în preparate cosmetice utilizate vara în scopul bronzării pielei. În realitate, ei nu apără pielea împotriva radiaţiilor, ci stimulează formarea de pigmenţi.

Substanţa care conferă pielei protecţia solară este melanina de culoare galben brună, pînă la brun negricioasă; aceasta este sintetizată în celule specializate denumite melanocite. Prin intermediul enzimei tirozinaza, se formează din tirozină, în urma unor reacţii de oxidare, melanina.

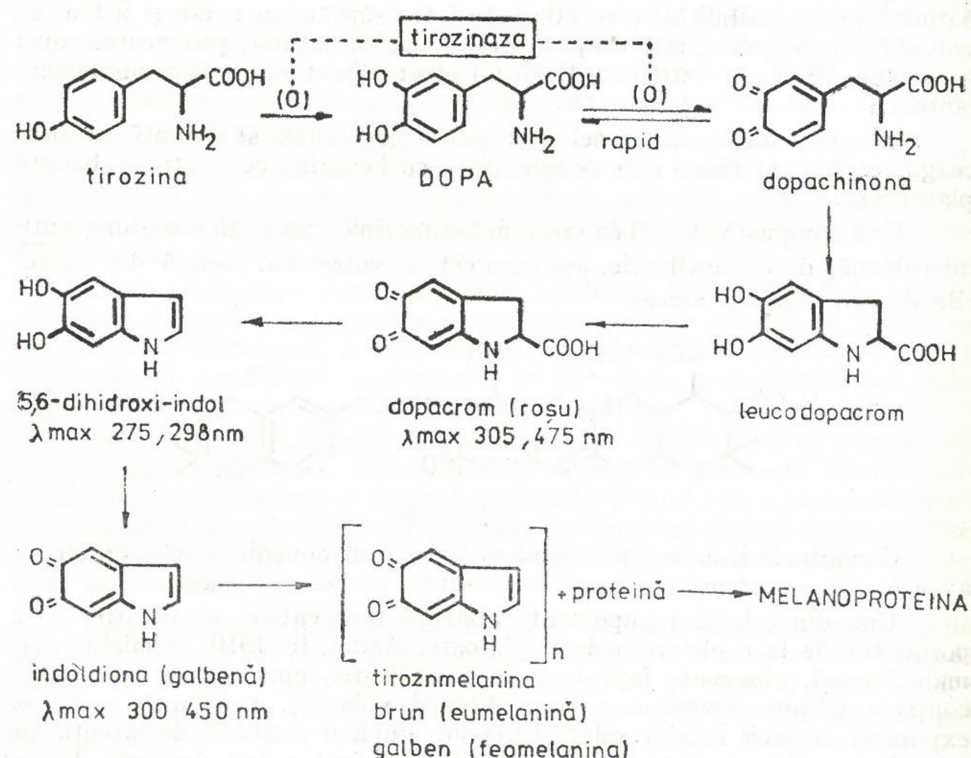


Fig. 251 — Formarea melaninelor în piele

Melanina, în forma sa finală, polimerizată, legată de molecule proteice, formează aşa-numiţii melanozomi care se prezintă sub forma unor granule mici, cu diametrul de 0,1—2 nm. Melancitele depozitează aceste granule de melanină, prin intermediul dendritelor lor, în celulele epidermice. Cu timpul, celulele epidermice externe mor, proces în urma căruia se formează cheratina. În stratul de cheratină se poate acumula astfel, cu timpul, o mare cantitate de melanină.

Atît la pielea foarte albă, cît şi la pielea de culoare închisă, melanina joacă un rol important în protecţia materialului genetic al celulelor, aşezîndu-se ca un fel de mic clopot în jurul nucleului, pe care îl protejează de radiaţiile UV.

Un al doilea mecanism de protecţie al organismului faţă de radiaţiile solare îl reprezintă formarea acidului urocainic, care reprezintă un filtru propriu organismului şi care se formează în epidermă din histidină.

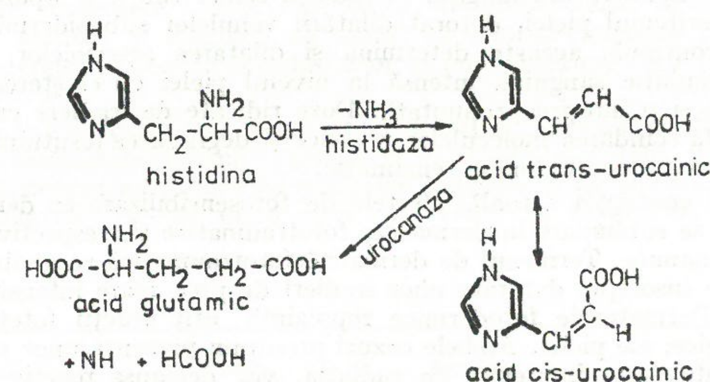


Fig. 252 — Formarea acidului urocainic

Acest acid urocainic a fost identificat, pentru prima oară, în transpiraţia umană şi se formează prin dezaminarea histidinei, una dintre componentele cheratinei. Acidul urocainic nu apare sub formă liberă decît în transpiraţie, în timp ce acidul format în ficat este imediat descompus de enzima urocanaza, pînă la acid glutamic, ceea ce la nivelul epidermei nu are loc. Maximum de absorbţie al acidului urocainic se află la 265 nm.

În mod normal, concentraţia în acid urocainic este de 10 mg% în transpiraţia umană, în timp ce sub influenţa radiaţiilor solare, concentraţia sa la nivelul epidermei ajunge pînă la valori de 0,5—1 g%, prin activarea histidazei. Este vorba, deci, de un mecanism de protecţie solară, prin adaptare.

Pentru cei ce se expun unor radiaţii solare sau ultra violete intense, este important de ştiut că prin spălare, acest ecran natural, acidul urocainic, este îndepărtat, astfel încît posibilitatea formării de eriteme este mărită. Datorită îmbătrînirii şi apoi morţii celulelor stratului extern al epidermei, denumit şi *stratum corneum*, epiderma este obligată să posede un ţesut propriu, de regenerare, care se numeşte *stratum germinativum*

sau *stratum basale*. Prin mitoză, în acest strat bazal iau naştere celule noi, care vor lua locul celulelor cheratinizate, care sînt eliminate la nivelul pielii sub forma unor solzişori fini.

Viteza de diviziune în acest strat bazal este reglată printr-un întreg proces metabolic, în cadrul căruia celulelor bazale, capabile de diviziune, le sînt furnizaţi inhibitori mitotici specifici. În acest mod, mecanismul de diviziune celulară este reglat şi nu se limitează decît la stratul bazal. Insolaţia afectează epiderma într-o atare măsură, încît mecanismul de reglare descris va fi, pentru scurt timp stopat, astfel încît mitoza decurge în mod necontrolat. În acest fel se explică înroşirea epidermei şi apariţia flictenelor.

Trecerea de la o diviziune celulară reglată, la una necontrolată, sub acţiunea unei iradieri intense, se aseamănă în mare măsură unor mitoze anarhice, provocate de carcinogene de natură chimică. Se ştie azi că, prin iradiere intensă şi prelungită cu radiaţii ultra violete, apare cancerul dermic. La o expunere îndelungată la radiaţii solare sau UV apare, în primul rînd, eritemul pielei, datorat dilatării venulelor subepidermice. Dacă iradierea continuă, aceasta determină şi dilatarea arteriolelor, urmarea fiind o circulaţie sanguină intensă la nivelul pielei cu creşterea temperaturii sale şi o înroşire pronunţată. Doze ridicate de iradiere cu radiaţii UV, duce la scindarea moleculelor proteice şi degradarea ţesutului. În mod deosebit este afectat fondul enzimatic.

După concepţia actuală, efectele de fotosensibilizare cu dermatozele provocate, se subîmpart în dermatoze fototraumatice şi, respectiv, dermatoze fotodinamice. Termenul de dermatită fototraumatică se atribuie fenomenelor de insolaţie, datorate unor iradieri de prea mare intensitate, dar evitabile. Dermatozele fotodermice reprezintă atît reacţii fototoxice cît şi fotoalergice, ale pielei. Ambele cazuri presupun prezenţa unor substanţe sensibilizante care, împreună cu radiaţia, vor declanşa reacţia sensibilizantă. În ultimul caz, manifestările sînt diferite. În cazul reacţiei fototoxice, răspunsul organismului se limitează la zona de piele expusă radiaţiei, în timp ce în cazul reacţiei fotoalergice sînt afectate şi alte zone corporale, neiradiate.

Bergaptenul şi furanocumarinele fac parte din clasa substanţelor cu acţiune fototoxică.

Cumarinele proriu-zise şi mai ales derivaţii lor metoxilaţi, prin proprietatea ce o au de a absorbi masiv radiaţii UV, de o anumită lungime de undă, constituie un mijloc de ecranare al radiaţiilor. Dependent de starea atmosferică, pe pămînt ajung în special radiaţiile cu lungime de undă începînd de la 290 nm. Radiaţiile UV din regiunea 290—320 nm pot provoca eriteme grave, care apar şi la iradierea pielei cu radiaţii UV cu $\lambda = 225-320$ nm. Dintre radiaţiile solare ce ajung pe pămînt, radiaţiile UV cuprinse între 320—400 nm, precum şi cele din spectrul vizibil, provoacă doar pigmentarea pielei, fără a produce însă eriteme (figura 253).

Cumarinele propriu-zise, şi îndeosebi derivaţii lor polihidroxilaţi şi metoxilaţi, prin proprietatea ce o au de a absorbi masiv radiaţiile UV, de o anumită lungime de undă, constituie un mijloc de ecranare a radiaţiilor. Cumarinele ecranante absorb cea mai mare parte a radiaţiilor nocive.

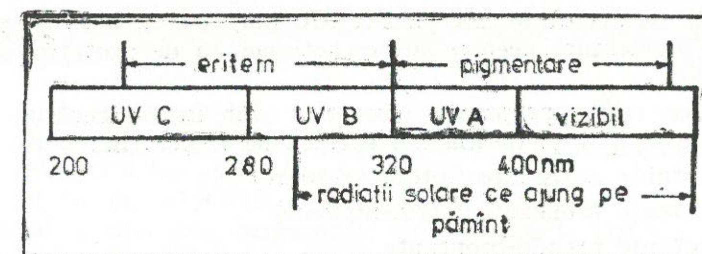


Fig. 253 — Spectrul UV al luminii solare şi zonele active (după Steinegger şi Hänsel, 1972)

Faţă de cele descrise mai sus, rezultă că există o corelaţie evidentă între structura cumarinelor şi activitatea lor biologică (SAR = structure activity relationship). În cercetări mai recente, s-a căutat să se găsească reflectarea, îndeosebi a efectelor toxice, ale cumarinelor, în structura lor chimică. Kaidbey şi Kligman au arătat că 6-metil-cumarina posedă proprietăţi alergene, fiind un sensibilizator al pielii omului, dacă este expusă razelor solare.

Efectuînd un număr mare de cercetări şi folosind un test original de „fotomaximizare umană", şcoala dr. Kaidbey a stabilit valorile relaţiei SAR, pentru un număr de cumarine naturale şi de sinteză, prin aplicarea radiaţiei UV—A, după cum este redat în tabelul 32.

TABELUL 32

Substanţa	Activitatea	Substanţa	Activitatea
Cumarina	sensibilizantă efect fotoalergic negativ Efect fotoiritant negativ	7-Etoxi-4-metil-cumarina	1/25 sensibilizantă 13/25 fotoalergenă Efect fotoiritant negativ
6-Metilcumarina	Nesensibilizată 17/18 reacţii fotoalergice sau fotosensibilizante Efect fotoiritant negativ	8-Terţbutil-4,6-dimetil-cumarina	1/25 Sensibilizantă 7/25 fotoalergenă Efect fotoiritant negativ
		3,4-Dihidrocumarina	25/25 sensibilizantă
7-Metilcumarina	Nesensibilizantă 6/25 fotoalergenă Efect fotoiritant negativ	Hexahidro-cumarina	12/30 Sensibilizantă Efect fotoalergen negativ Efect fotoiritant negativ
7-Metoxicumarina	2/17 sensibilizantă 11/25 fotoalergenă 8/10 fotoiritantă	Octahidro-cumarina	0/27 sensibilizantă Efect fotoalergen negativ Efect fotoiritant negativ

Proprietatea de absorbţie a radiaţiilor UV, de către cumarine, fac ca acestea să fie mult folosite pentru confecţionarea unor ecrane anti UV, în tehnică, optică etc. şi, în acest sens, cel mai utilizat este esculetolul.

Domeniul său de absorbție este pînă la 370 nm, deci și o mare parte din radiațiile de pigmentare, ceea ce face ca acțiunea sa de protejare să nu fie totuși completă.

Deoarece multe preparate cosmetice sînt în legătură cu acțiunea razelor solare asupra pielii umane, acestea se împart în:

— substanțe antisolare (fotoprotectoare)

— substanțe bronzante (pigmentogene)

— substanțe pseudo-bronzante

Toate aceste substanțe sînt, de regulă, înglobate într-o masă grasă care, ea însăși, poate să fie ecranantă, după cum se poate constata din cele de mai jos:

— uleiul de susan filtrează 39% din radiațiile UV
— uleiul de bumbac filtrează 26% din radiațiile UV
— uleiul de arahide filtrează 24% din radiațiile UV
— uleiul de măsline filtrează 23% din radiațiile UV
— uleiul de cocos filtrează 23% din radiațiile UV

Mult mai importantă este însă acțiunea fotosensibilizantă asupra pielei a furano-cumarinelor. Cercetări care au avut drept scop determinarea timpului minim de iradiere, pentru apariția eritemului, au folosit atît pielea umană cît și pielea de cobai (L. Musayo, G. Rodighiero, G. Caporale, 1954; L. Musayo, G. Rodighiero, 1962; G. Caporale, L. Musayo, G. Rodighiero, F. Baccichetti, 1967). Au folosit cîte 5 mg substanță activă cm^2, la iradiere cu o lampă Philips HPW 125 (365 nm), plasată la 15 cm distanță de piele.

Rezultatele obținute sînt redate în tabelul 33.

TABELUL 33

Furanocumarina	Timp minim de iradiere (minute)	Activitate relativă (psoralen = 100)
Psoralen	6	100
4-Metil-psoralen	10	60
Xantotoxină	16	37,5
4-Metil-xantotoxină	20	30
Bergapten	22	27,5
4-Metil-bergapten	40	15
Angelicină	50	12
Allo-bergapten	50	12
4-Metil-allo-bergapten	50	12
Izo-bergapten	60	10
4-Metil-angelicină	60	10

Ținînd seama de corelația existentă între sutrctura chimică și activitatea fotosensibilizatoare, aceasta poate fi rezumată astfel (M. A. Pathak și colab., 1960, 1967):

1. Activitatea fotosensibilizantă este strict legată de structura furano-cumarinică. Derivații hidrogenați ai psoralenului, cumarinele sau derivații benzo-furanici, sînt inactivi;

2. Furano-cumarinele așezate linear (tip psoralen) sînt mai active decît cele așezate angular (tip izopsoralen sau allo-psoralen); experimental psoralenul și bergaptenul sînt mult mai activi decît angelicina, izo-bergaptenul și allo-bergaptenul;

3. Introducerea grupelor metil în pozițiile 5 și 8 intensifică acțiunea pe cînd în poziția 3 o fac să descrească considerabil;

4. Substituția grupelor OH în structura psoralenului conduc la scăderea activității (xantotoxol, bergaptol); dacă grupările OH sînt metoxilate, aceasta face ca activitatea să fie parțial restabilită (xantotoxina, bergapten); alungirea catenei alchil face să scadă gradat activitatea, pînă la zero;

5. Introducerea unor funcții nitro-, amino-, acetil-amino, anulează activitatea compușilor respectivi.

În ce privește mecanismul acțiunii de fotosensibilizare al furano-cumarinelor el este diferit de al altor substanțe fotodinamice ca hematoporfirina, clorofila, albastrul de metilen, fluoresceina sau derivații de acridină. Aceștia acționează prin proprietățile lor fotooxidative, pe cînd furano-cumarinele își exercită activitatea prin fotoreacția cu ADN. Se consideră, în prezent, că procesul, foarte complex, de altfel, de fotosensibilizare se datorează fotoreacției dintre furano-cumarine și acizii dezoxiribonucleici. Pentru demonstrarea acestei reacții s-au folosit furano-cumarine marcate cu ^{14}C și au fost supuse iradierii cu UV-365 nm, în prezență de ARN și separat, componentele acestora. S-a constatat astfel că furano-cumarinele (în experiențele întreprinse 5-metoxi-($-O^{14}CH_3$)-psoralen) se combină numai cu bazele pirimidinice, din compoziția ARN, nu și cu bazele purinice.

Pentru determinarea structurii fotoaducților formați, s-a utilizat reacția dintre ^3H-psoralen și 2-^{14}C-timină, constatîndu-se două posibilități de reacție după poziția atomilor de hidrogen și gruparea metil a timinei (complecșii I și II). Pe de altă parte, fiecare din acești doi complecși se pot găsi în două forme izomere, după poziția atomilor de hidrogen și a radicalului metil, cum s-a menționat deja, față de planul ciclobutanului format (complecșii III și IV) (fig. 254).

Complecșii I și III care implică, în formarea lor, dubla legătură din 4' și 5' sînt dotați cu o fluorescență violet strălucitoare, pe cînd complecșii II și IV, care modifică dubla legătură din 3, 4, deci însăși nucleul cumarinic, nu mai sînt fluorescenți.

Pornind de la aceste reacții s-a stabilit că furano-cumarinele stabilesc o cicloadiție la C_4 a bazelor pirimidinice din ARN, ca urmare a fotoreacției sub acțiunea razelor UV. S-au izolat astfel de complecși cu ARN, atît fluorescenți cît și nefluorescenți, conform celor stabilite numai cu bazele izolate.

Inițial, constatările că furano-cumarinele au proprietatea de a sensibiliza pielea umană, în sensul stimulării biosintezei de melanine, au dat mari speranțe producătorilor de articole cosmetice pentru plajă. Au fost folosite și se mai folosesc încă preparate pentru bronzat, conținînd extracte din plante în al căror fitocomplex este conținut psoralenul, cum ar fi: speciile de *Citrus*, *Dictamnus albus*, *Ruta graveolens*, *Anthriscus silvestris* (asmațui), *Apium graveolens*, *Pastinaca sativa*, *Foeniculum vulgare*, *Dau-*

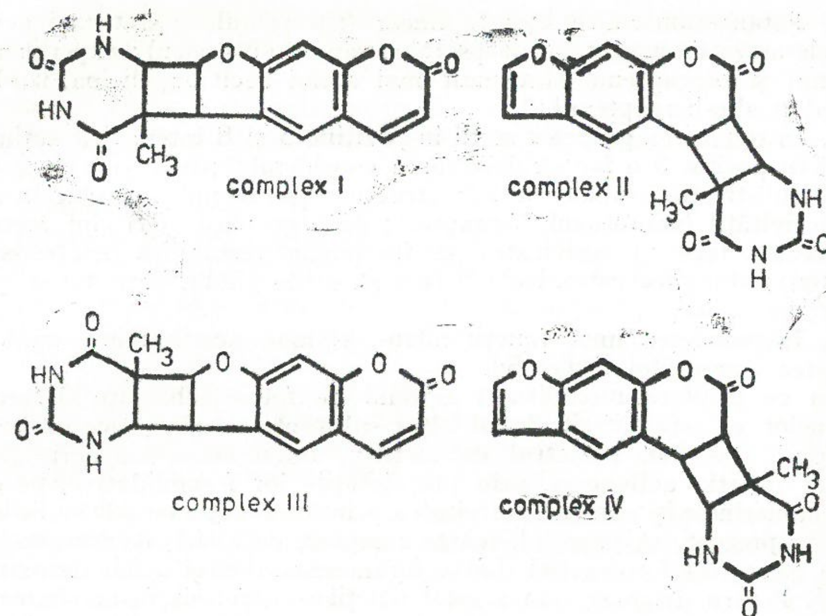


Fig. 254 — Complecșii I, II și izomerii lor, complecșii III, IV

cus carota, Angelica archangelica, Ficus carica, Heracleum sphondylium, Achillea millefolium, Brassica sp. Agrimonia eupatoria, Chenopodium sp., Hypericum perforatum.

În prezent, în cele mai multe țări, furano-cumarinele naturale sau sintetice sînt interzise, prin lege, în scopuri cosmetice.

Cumarina propriu-zisă este mult folosită ca aromatizant deși, de cînd a fost descoperită acțiunea sa hepatotoxică, utilizarea sa în industria alimentară a fost interzisă (spre exemplu folosirea plantei *Asperula odorata,* vinarița, în scopul obținerii unor vinuri aromate), Cu toate acestea rămîne unul din principalii aromatizanți ai tutunurilor fine. În timp ce cumarina mai posedă și o acțiune de sedare a sistemului nervos central, ostolul (7-metoxi-ostenol), este un excitant central.

Esculetolul normalizează permeabilitatea capilarelor sanguine înpiedecînd transvazarea elementelor figurate ale sîngelui, la nivelul acestora (vezi capitolul flavonoide), iar fraxozida este un diuretic puternic și favorizează eliminarea acidului uric.

Proprietățile de fluidifiant a secreției biliare, pe care le posedă planta *Artemisia abrotanum,* se datoresc izofraxidinozidei, scopoletolului și umbeliferonei, pe cînd la *Hieracium pilosella,* umbeliferona determină acțiune antibrucelotică.

Cumarinele mai prezintă acțiune analgetică, hipo- sau hipercolesterolemiantă, spasmolitică sau antihelmintică.

În doze mari, provoacă fenomene sau accidente toxice, caracterizate prin greață, vărsături și diaree. În doze mult depășite se ajunge pînă la hemoragii și sîngerări ale mucoaselor, pielei și organelor interne.

Bibliografie

1. RUNGE M. — Dtsch. Med. Wschr., 109, 1984, 959.
2. OPDYKE D. L. — Dragoco Report, 28 (3), 1981, 71.
3. ROVESTI P. — Riv. Ital. EPPOS, 62 (2), 1980, 79.
4. GATTI G. L., SALVATORE G. — Riv. Ital. EPPOS, 61 (1), 1979, 20.
5. BRUHM W. — Dracogo Report, 25 (4), 1978, 83.
6. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U. — Farmacognozie, vol. I, Edit. IMF Iași, 1974.
7. STEINEGGER E., HÄNSEL R. — Lehrbuch der Pharmakognosie, Springer Vlg., Berlin—Heidelberg—New York, 1972.

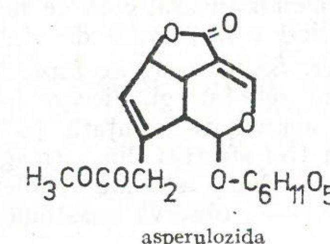
4.1. Asperulae herba

Produsul este format din partea aeriană a speciei *Asperula odorata* L., din familia *Rubiaceae,* popular denumit vinariță. Este răspîndită prin toată Europa, întinzîndu-și arealul pînă în Orientul Apropiat și nordul Africii.

Se prezintă ca o plantă nu mai înaltă de 30 cm, cu tulpina cvadrangulară și cu cîte două frunze opuse de formă ovală lanceolată, acuminate, aspre la pipăit și însoțite de alte 4—6 piese, de aceeași formă și dimensiune, care provine din transformarea stipelelor, ceea ce, în final, dă aspectul unor frunze verticilate, alcătuite din 6—8 foliole.

Florile organizate în corimbi terminali, au culoare albă și sînt de tipul 4. Fructele sînt mici și globuloase, sînt acoperite de mici asperități care fac să se prindă ușor de veștminte.

Compoziție chimică. Conține glicozide ale unor cumarine oxidrilate, dar și cumarină ca atare. Mai conține furano-cumarine, precum și o glicozidă iridoidă, denumită asperulozida. Conține, de asemenea, monotropitozidă iar în rădăcină, ca și alte rubiacee, conține cantități reduse de antrachinone (M. I. Borisov și col., 1976).



asperulozida

Acțiune și întrebuințări. În trecut planta a fost mult utilizată ca sedativ și antispastic, sub formă de infuzie 5%, în special la copii și bătrîni. Se consideră că derivații cumarinici îi imprimă proprietăți antispastice, fapt pentru care mai este folosită în tratamentul insomniilor și al tulburărilor de digestie.

Odată cu intensificarea cercetărilor în domeniul cumarinelor, ca urmare a descoperirii lor în tot mai multe plante, s-a stabilit și efectul lor hepatotoxic și chiar cancerigen. Aceste efecte au fost stabilite în urma testărilor pe animale de laborator. Ca atare, s-a interzis, folosirea cumarinelor ca aromatizante, în scopuri alimentare, și printre altele folosirea

vinariței pentru aromatizarea vinului. Totuși, efectul unei singure substanțe așa cum este cumarina, experimentată în stare pură, nu poate fi comparat cu efectele unui fitocomplex ca cel existent în frunzele și florile de *Asperula*, unde se creează o serie de sinergisme și antagonisme între diferitele componente. Dozele uzuale în care se utilizează produsul vegetal sînt, în plus, neînsemnate în comparație cu cele la care s-a pus în evidență acțiunea hepatotoxică și cancerigenă, pentru substanța pură. S-a demonstrat, de altfel, prin experimentări farmacodinamice, că dozele uzuale nu provoacă modificări vizibile la animalele de experiență.

Există preparate industriale în care extractul de *Asperula*, asociat cu extractul de *Ruta graveolens* este utilizat pentru tratamentul varicelor și tromboflebitelor.

Bibliografie

1. GRIGORESCU EM., CIULEI I., STĂNESCU U., Index Fitoterapeutic, Edit. Medicală, București, 1986.
2. CORRIGAN D., TIMONEY R. F., DONNELLY D. M. X., Phytochemistry, 17, 1978, 1131.

4.2. Fraxini folium

Sînt frunzele recoltate de la specia *Fraxinus excelsior L.*, arbore din familia *Oleaceae*, cu denumirea populară de frasin. Existent în toată Europa, parte din Asia Occidentală și America de Nord, la noi în țară crește spontan.

Putînd să atingă înălțimi destul de mari, are o coroană formată din frunze imparipenat compuse, flori de culoare brun roșietică și fructe aplatizate, samare cu o aripă membranoasă, ceea ce face ca la desprindere să se învîrtească prin aer, fiind transportate de vînt.

Caractere macroscopice. Se folosesc, de fapt, foliolele, sub denumirea de *Fraxini folium*, și nu frunzele întregi. Fiecare foliolă are o formă oval-alungită sau lanceolată, acuminată, dințată pe margini, dar numai în porțiunea superioară, cam trei sferturi din întreaga margine. Baza poate să fie ușor asimetrică. Cele două fețe ale foliolei sînt glabre, din care cauză pe fața inferioară se poate observa anastomoza nervurilor secundare, către margini.

Culoarea foliolelor este verde închis, gustul amar și astringent, iar mirosul lipsește.

Compoziția chimică. În frunzele de frasin a fost identificată fraxozida și agliconul său fraxetolul, flavonozide, printre care rutozida, taninuri în cantitate suficient de mare, acizi organici. Au mai fost puse în evidență 1–3% manitol, 1% acid ursolic, 2, 3-dimetilbenzochinonă, inozitol, dextroză, acizi malic și α-amino-adipic, ulei volatil, gume.

Acțiune și întrebuințări. În medicina populară produsul este utilizat pentru acțiunea sa diuretică, diaforetică, laxativă, analgezică, dar este mai ales folosit, ca și în multe preparate farmaceutice, pentru proprietățile

sale antireumatismale. Se consideră că acestea din urmă s-ar datora acțiunii sale diuretice, laxative și amare, dar și proprietăților ușor antiinflamatoare date de cumarine, la care se adaugă acțiunea antalgică. Totodată, se crede că potențează acțiunea altor remedii antireumatice, fiind apreciat ca un bun medicament antiartritic și antalgic.

Se mai folosește în tratamentul gutei și intră în compoziția a numeroase formule de ceaiuri, CEAI ANTIREUMATIC, PULBERE LAXATIV PURGATIVĂ, elaborate de Trustul PLAFAR.

Într-un studiu comparativ al mai multor specii de frasin (*Fraxinus excelsior L.*, *F. americana L.*, *F. angustifolia* (Vahl.) Fuk., *F. ornus L.*, *F. pallisae* Wlim., *F. pensilvanica* Marsh), s-au determinat deosebirile histo-anatomice între tulpinile, frunzele și semințele diferitelor specii, ca și deosebirile între compozițiile chimice ale fructelor.

În fructele de *F. excelsior* au fost identificate gliceride ale acizilor grași superiori, acizi triterpenici pentaciclici și steroli, flavonoli și flavonozide, taninuri catehice, alcaloizi.

Bibliografie

1. RUGINĂ R., GRIGORESCU EM., STĂNEESCU U. – Analele Științifice ale Universității „Al. I. Cuza", Iași, 32, 1986, 14.
2. HÄNSEL R., HAAS H. – Therapie mit Phytopharmakia, Springer Vlg., Berlin, 1983.
3. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. – Farmacognozie, Edit. IMF – București, vol. I, 1979.

4.3. Melliloti herba

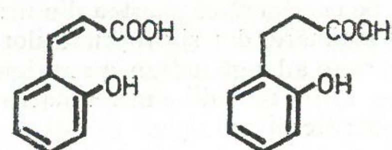
Este produsul constituit din somitățile florale ale plantei *Mellilotus officinalis* L., din familia *Leguminosae*, denumită popular sulfină, sulcină sau molotru. Se prezintă ca o plantă herbacee, bianuală, originară din toate zonele temperate ale Asiei și Europei. Atinge înălțimi pînă la 1 m și prezintă tulpini ramificate la partea superioară.

Obținerea produsului. Recoltarea are loc în perioada înfloririi, dar înainte de apariția primelor frunze. Se taie somitățile florale și se usucă în straturi subțiri, pe cale naturală sau artificială, la temperaturi ce nu trebuie să treacă de 35°C.

Caractere macroscopice. Produsul este format numai din părțile superioare ale tulpinilor, mai puțin ramificate, prevăzute cu frunze alterne, trifoliate, avînd foliolele dințate pe margini. Florile, dispuse în raceme axilare, sînt de culoare galbenă și alcătuite pe tipul papilionaceelor (C. Toma, A. Buzuca, 1974). Nu trebuie să conțină fructe, care sînt păstăi obovate, ușor comprimate.

Gustul este sărat amărui, iar mirosul plăcut, aromat, caracteristic, a fîn cosit, sau mai puternic, a cumarină.

Compoziția chimică. Conține acid cumaric și acid O-hidro-cumaric sau melilotic.



acid cumarinic, acid melilotic

Aceşti acizi se află în plantă mai ales sub formă glicozidată, îndeosebi în planta proaspătă, din care cauză aceasta nu prezintă miros. Prin hidroliză sînt puşi în libertate acizii liberi care, datorită oxidrilului din poziţia orto se lactonizează uşor conducînd, concomitent la lactonele (cumarinele) respective şi care se găsesc, în produsul vegetal, în proporţie de aproximativ 1%.

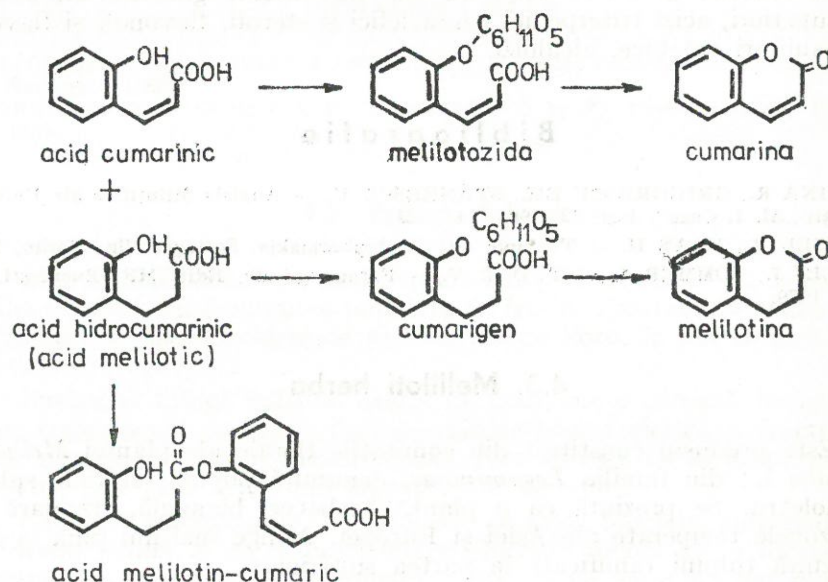


Fig. 255 — **Formarea componenţilor cumarinici în sulfină**

Studiindu-se sistemul enzimatic şi componentele existente în specimene de *M. alba* Des., sulfina albă care o însoţeşte adesea pe cea oficinală, s-a demonstrat că acidul melilotic se formează prin intermediul cumarinei, sub acţiunea unei gene care reglează lactonizarea acidului cis-O-cumaric (O. C. Huisman, T. Kosuge, 1970). (Fig. 256).

Acţiune şi întrebuinţări. Se foloseşte ca emolient, în afecţiuni ale stomacului, iar în medicina populară, ca remediu pentru tratarea icterului, ca diuretic şi antispastic.

Datorită cumarinei se utilizează ca aromatizant (în vederea creşterii cantităţii de cumarină, planta se supune, după recoltare, unui proces de fermentare pentru a se accelera hidroliza glicozidelor acizilor cumarici). Intră în compoziţia unui CEAI AROMATIZANT, pentru băi.

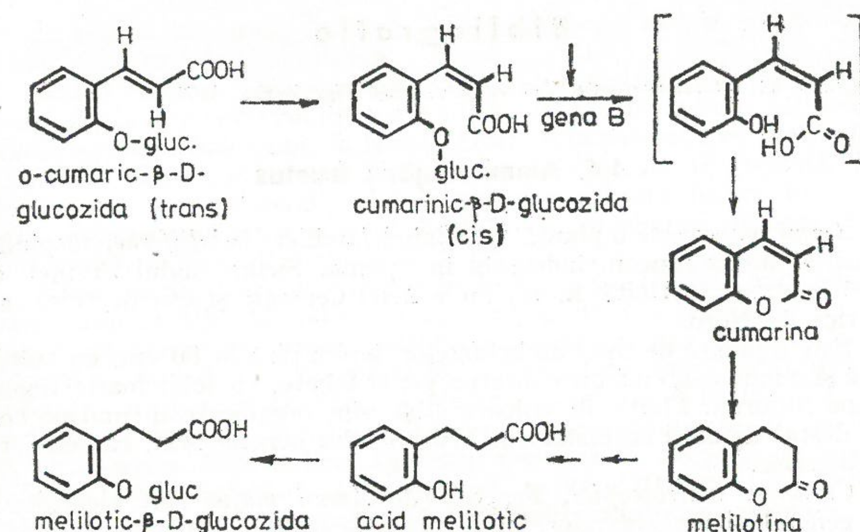


Fig. 256 — **Formarea acidului melilotic**

Mai intră în compoziţia unor preparate destinate tulburărilor de natură venoasă (K. Shimamoto, S. Takaori, 1965), regularizează funcţia limfatică (H. Mislin, 1971) şi posedă o acţiune anticoagulantă, ceea ce justifică utilizarea sa în tratamentul varicelor şi tromboflebitelor.

Ca şi în cazul trifoiului dulce din Canada, şi fînul ce conţine sulfină, păstrat în condiţii necorespunzătoare, conduce la formarea de dicumarol care provoacă hemoragii la animalele ce consumă un astfel de fîn. A fost denumită boala sulfinei.

Experienţe efectuate cu ajutorul unei specii ce nu conţine cumarină, *Mellilotus dentata* Pers, nu provoacă hemoragii animalelor, chiar dacă fînul respectiv este profund alterat. Cu toate acestea, încă nu este definitiv clarificat dacă dicumarolul este de origine fungică (R. R. Paris, H. Moyse, 1967).

Un alt şir de exprimente efectuate pe animale hepatectomizate parţial, tratate cu ajutorul unor extracte de sulfină au arătat că sînt capabile să producă regenerarea ţesutului hepatic (T. Maros şi colab. 1968). Se înregistrează, de asemenea, o creştere ponderală a animalelor de experienţă şi contribuie la stimularea sintezei de ARN. Aceasta este în contradicţie cu hepatotoxicitatea demonstrată a cumarinei, dar dozele utilizate în experimentele de mai sus nu au arătat nici un fel de toxicitate, ceea ce este, de acum, în concordanţă cu folosirea sa în tratamentul icterului, în medicina tradiţională.

Extern se foloseşte ca astringent şi antiinflamator.

Cercetarea speciei vecine, *M. alba* Des., cohabitant al speciei oficinale, a arătat aceleaşi calităţi terapeutice, pe baza unei compoziţii chimice similare (M. Torck, L. Bézanger-Beauquesne, A. Robelet, 1971). În mod asemănător, o altă specie vecină *M. altissima* Thuill., sulfina înaltă, ar fi şi mai eficientă.

Bibliografie

TEUSCHER E., Pharmakognosie, Teil II, Akademie Vlg., Berlin, 1978.

4.4. Ammi majoris fructus

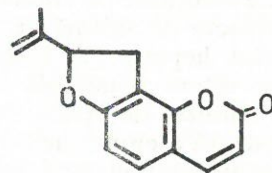
Ammi majus este o plantă aparţinînd familiei *Umbelliferae*, răspîndită în bazinul mediteranean, îndeosebi în Spania, Sicilia, sudul Franţei, dar este deopotrivă întîlnită în regiunile Asiei Centrale şi Occidentale, ca şi în Africa de Nord.

Este o plantă de tipul umbeliferelor, înaltă pînă la 80 cm, cu tulpina striată şi ramificată, cu frunze alterne penat-lobate, cu lobii foarte înguşti, aproape filiformi. Florile de culoare albă sînt organizate în umbele compuse, destul de mari ca diametru. Fructele sînt achene mici, caracteristice umbeliferelor.

Caractere macroscopice. Fructele de *Ammi majus* sînt alcătuite pe tipul general al umbeliferelor, fiind diachene fără coaste proeminente, cu un stilopod alungit, prezentînd, în dreptul valeculelor, urme de coaste secundare. Suprafaţa lor, acoperită de verucozităţi, este de culoare cenuşie brună. Sînt de dimensiuni reduse, de 1—2 mm şi cu gust dezagreabil, uşor amar. Sînt lipsite de miros.

Caractere microscopice. Secţiunea transversală într-un mericarp prezintă o structură anatomică caracteristică, de asemenea, fructelor de umbelifere. În dreptul coastelor primare se găsesc fascicolele libero-lemnoase, înconjurate de un parenchim sclerificat şi însoţite de cîte o lacună. În dreptul coastelor secundare se găsesc bandelete puţin dezvoltate, delimitate de celule sub formă de evantai. Celulele endocarpului au aspect parchetat.

Compoziţia chimică. Conţin circa 1% furano-cumarine. Au fost identificate următoarele componente: bergaptenul, xantotoxina, izopimpinelina, imperatorina, marmezina, marmezinina (amajinina, glicozida marmezinei), umbeliprenina şi un derivat de angelicină, majurina (E. A. Abu-Mustafa şi colab., 1971).



36. majurina

Alte componente din fructele de Ammi majus mai sînt flavonele, în urme, taninuri, oleorezine, ulei volatil, mucilagii, gume.

Acţiune şi întrebuinţări. Fructele de *Ammi majus* sînt utilizate pentru proprietăţile lor fotosensibilizante în procesele de depigmentare a pielii. Medicii arabi le-au folosit încă din secolul XIII pentru tratamentul leucodermiei. După ce bolnavul primea medicamentul, sub forma fructelor pulverizate, era expus la soare cu porţiunea de corp depigmentată.

În terapia modernă, de după 1941, se foloseşte în tratamentul aceleaşi boli, leucodermie sau vitiligo.

Se administrează sub formă de capsule keratinizate, soluţii, comprese, pomezi, după care bolnavul este expus la soare sau la radiaţii ultraviolete. Cazurile se ivesc, îndeosebi, la femeile tinere şi la subiecţii cu pielea foarte pigmentată. Per oral sau local, folosirea acestor fructe prezintă uneori inconveniente care se manifestă prin acţiunea iritantă asupra tubului digestiv, acţiune toxică la nivelul ficatului şi rinichiului, iritarea, uneori foarte gravă, a pielei.

Medicamentul cel mai utilizat în tratamentul leucodermiei este preparatul francez MELADININE, care conţine un concentrat de xantotoxină, condiţionată sub formă de soluţie, comprimate, unguent etc. În doze terapeutice, Meladinina nu prezintă o toxicitate proprie. Trebuie însă respectate, cu rigurozitate, succesiunile de expunere la radiaţiile UV. După o şedinţă de iradiere, trebuie evitată orice supraexpunere, fie la lampă UV, fie la soare. Este indicat ca restul pielii să fie acoperit cu o cremă ecranantă, total antisolară. De asemenea, se va evita utilizarea concomitentă de medicamente cu proprietăţi fotosensibilizante ca sulfamide, fenotiazine, tetracicline.

Este interzisă folosirea preparatelor obţinute din *Ammi majus* pentru bronzarea pielei, pentru motivele arătate la capitolul generalităţi.

A. Gheorghiu şi M. Pavel au aclimatizat planta, la staţiunea experimentală de plante medicinale Domneşti (sectorul agricol Ilfov), în condiţiile regiunilor sudice din ţara noastră.

Bibliografie

1. EISENREICHOVA E., BUČKOVA L., KOSAKOVA J., TOMKO J. — Farm. Obzor., 49, 1980, 503.
2. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. — Farmacognozie, Edit. IMF Bucureşti, vol. I, 1979.
3. WAYNE—IVIE G. — J. Agric. Food Chem., 26, 1978, 1394.

4.5. Angelicae radix

Sînt rădăcinile recoltate de la specia *Angelica archangelica* L., din familia *Umbelliferae*, popular numită angelică sau anghelină. Este o plantă montană, spontană în Europa şi nordul Asiei, dar foarte mult cultivată în prezent pentru calităţile sale parfumistice.

Deşi are un port herbaceu, prezintă, totuşi, o tulpină robustă, care poate atinge înălţimi pînă la trei metri, ramificată, în treimea superioară, cu suprafaţa rugoasă sau striată, de culoare cenuşiu gălbuie, colorată în roşu la bază ca urmare a unei puternice pigmentări cu antociani.

Frunzele alterne, bipenatsectate, cu foliolele dinţate pe margini, posedă un peţiol robust cu o teacă masivă. Florile sînt verzui, sau galben verzui, organizate în umbele compuse, iar fructele sînt diachene, cu numeroase pungi secretoare încît la presare lasă să apară imediat un lichid uleios.

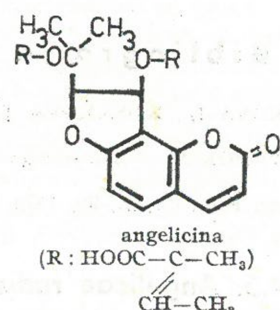
Obținerea produsului. Pentru recoltare, rădăcinile se scot din pămînt, cu cazmaua, cu atenție pentru a nu le răni, se scutură de pămînt, se curăță de resturile de tulpini și rădăcini alterate, după care se usucă la 40°C, fără a le tăia sau despica.

Caractere macroscopice. Se prezintă sub forma unor rădăcini ramificate, cu numeroase zbîrcituri și striuri, dure, elastice, de culoare cenușiu negricioasă, cu miros aromat, caracteristic și gust iute.

Caractere microscopice. Examinată la lupă, secțiunea transversală a rădăcinii, prezintă o scoarță dezvoltată, cu rupturi radiare datorită numeroaselor canale secretoare și care îi conferă un aspect foios, radiar. La rizom, se poate observa și măduva dezvoltată.

Compoziția chimică. Conține ulei volatil, în compoziția căruia se găsesc terpenoide ca α- și β-pinen (34%), β-felandren (26%), limonen (24%), p-cimol, sescviterpene, acid metil-acetic, valerianic, angelic, succinic, malonic și oxalic. Mirosul de ambră este dat de lactonele macrociclice ca 12-metil-ω-fridelanolida, pentadecanolida sau angelicalactona (J. Taskinen, 1975). Conținutul în ulei volatil este de 1,—1,5 %.

Mai conține, de asemenea, acid clorogenic și cafeic, steroli, rezine, oze. Au fost izolate și identificate un mare număr de cumarine simple sau furano-cumarine, ca : ostol, ostenol, umbeliprenină, umbeliferonă, angelicină, xantotoxol, xantotoxină, bergapten, imperatorină, fraxetol, fraxozidă, esculetol, esculozidă, arhicină, aphangelicină, arhangină, kwanină. Flavonoidele sînt reprezentate, îndeoserbi, prin 4'-prenil-oxinarigenol (A. Chaterjee, S. C. Basa, D. Basu, 1973).



angelicina
(R : HOOC—C—CH₃)
CH—CH₃

Acțiune și întrebuințări.

Se folosește datorită proprietăților sale aromatice, carminative și, stomahice, mai ales în anaciditate. Uleiul volatil este un antispastic uterin, Aqua Angelicae se folosește ca antireumatic, iar angelicalactona produce, în concentrație de 1/100.000, oprirea în sistolă a cordului izolat de broască.

Se utilizează, de asemenea, în industria alimentară, ca aromatizant, îndeosebi în țările vest-europene.

Produce fotosensibilizarea dermei expusă radiațiilor solare. Unele persoane foarte sensibile care, în timpul excursiilor pe munte sînt sumar îmbrăcate și se ating de frunzele angelicei, la ieșirea în plin soare pot suferi accidente grave, datorită furano-cumarinelor luate pe pielea transpirată.

Angelicina posedă o activitate puternic sedativă asemănătoare clordiazepoxidului (Farnsworth N. R., Cordell G. A., 1976).

În Japonia este utilizată specia *A. acutiloba* Sieb., cu proprietăți analgezice și antiinflamatoare, mai puternice decît ale aspirinei.

Bibliografie

1. HETHELYI I., TÉTÉNYI P., KALAMAN—PAL A., TURIAK G., GREZAL G. — Herba Hung., 24 (2—3), 1985, 149.
2. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U., IONESCU A. — Lucrări practice de Farmacognozie, Edit. IMF Iași, 1984.
3. BÉZANGER—BEAUQUESNE L., PINKAS M., TOROK M., TROTIN F. — Plantes médicinales des régions tempérées, Maloine S. A. Edit., Paris, 1980.

4.6. Imperatoriae rhizoma

Produsul reprezintă rizoamele și rădăcinile speciei *Peucedanum officinale* L., umbeliferă originară din zonele muntoase ale Europei, îndeosebi Europa Centrală. Planta se prezintă pe tipul general al umbeliferelor, cu tulpina fistuloasă și striată, cu frunzele penatsectate în segmente înguste, cu flori gălbui în umbele compuse.

Compoziția chimică. Conține ulei volatil și substanțe furano-cumarinice ca peucedanină, oxipeucedanină, ostrutină, ostrutol, ostol aurapten și un principiu amar.

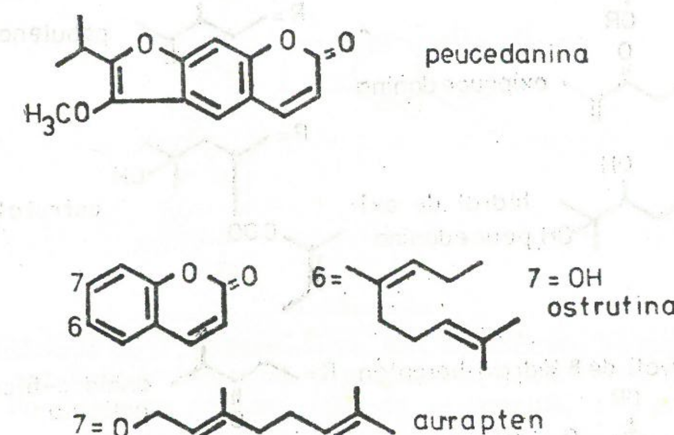


Fig. 257 — Structurile unor constituenți din uleiul volatil

Acțiune și întrebuințări. Posedă proprietăți diuretice și diaforetice, fiind folosit în catarul bronșic, astm, ca stomahic și în inflamații ale tractului gastro-intestinal. Peucedanina s-a dovedit a fi un antineoplazic în experimentele pe animale.

Se mai folosește specia *P. ostruthium* Koch (sin. *Imperatoria ostruthium*), plantă înaltă de cca 60 cm, cu segmentele frunzelor ovale și dințate pe margini. Florile sînt albe sau rozee. Face parte din compoziția

unor ceaiuri cu proprietăți digestive, în tratamentul afecțiunilor circulatorii și respiratorii dar, în general, este mai puțin folosită. Conține ulei volatil format din α- și β-pinen, camfen, sabinen, mircen, α- și β-felandren, limonen, cis- și trans-ocimen, γ-terpinen, p-cimen, terpinolen, acetat de 3-hexenil, n-hexanol, 3-hexanol, trans-allocimen, α-copaen, β-burbonen, β-elemen, β-cariofilen, germacren-D, β-selinen, γ-elemen, Δ-cadinen, alături de miristicină, cis și trans-izomiristicină, determinate gazcromatografic. Cei mai importanți sînt însă compușii cumarinici, în mare, apropiindu-se de compoziția angelicei. Din conținutul cumarinic se remarcă scopoletolul și glicozida sa scopolinozida, marmezina și marmezinina, alături de umbeliferonă și ostol.

Dintre furanocumarine menționăm : oxipeucedanina, hidratul de oxipeucedanină, izooxipeucedanina, pabulenolul și ostrutolul ca derivînd de la structura bergaptolului, iar de la 8-hidroxibergapten : bicangelicina, anhidrobicangelicina și neobiacangelicolul.

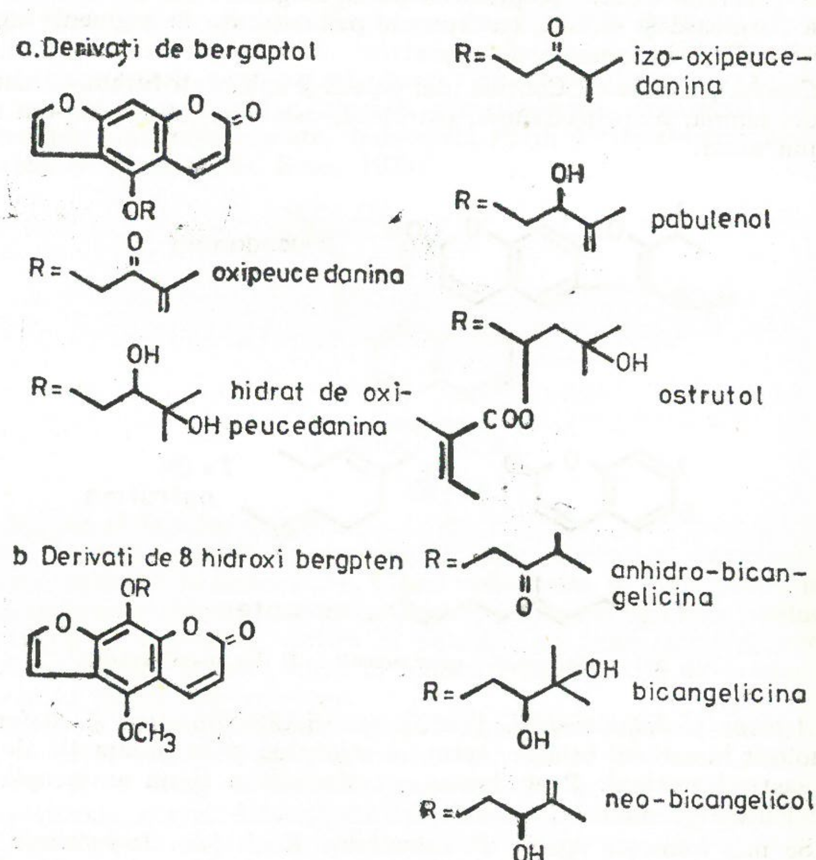
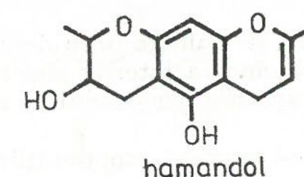
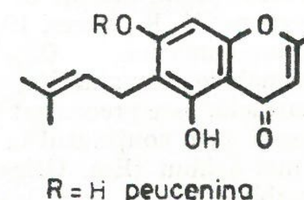


Fig. 258 — Derivați de bergapten și 8-hidroxibergapten

Dintre cumarinele specifice acestei specii s-au identificat auraptenul și ostrutina.

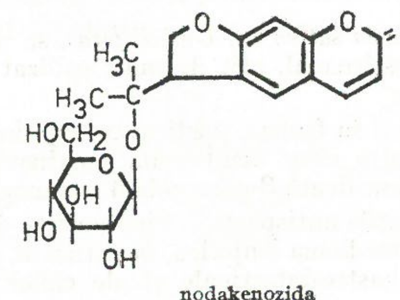
Au mai fost puse în evidență o piranocromonă, hamandolul, și două cromone simple : peucenina și metoxi-peucenina.





Produsul este mult folosit în medicina empirică și ca aditiv în producția lichiorurilor aromatice.

Rădăcinile de *P. decursivum* conțin o glicozidă furano-cumarinică, nodakenozida, sau nodakenetol-glucozida.



nodakenozida

În rădăcinile de *P. arenarium* au fost identificate bergapten, umbeliprenină, xantalină, izokelactonă și peuarenină, ultimle trei fiind piranocumarine. Peuarenarina conține, față de peuarenină, o singură grupare epoxi.

În țara noastră, este utilizată în medicina tradițională specia *P. oreoselinum* (L.) Moench., sau pătrunjelul de cîmp, îndeosebi ca diuretic și antiinflamator.

Bibliografie

1. KUBECZKA K. H., ULLMANN I. — Riv. Ital. EPPOS, 63 (5), 1981, 265.
2. BÉZANGER-BEAUQUESNE L., PINKAS M., TORCK M., TROTIN F. — Plantes médicinales des régions tempérées, Maloine S. A. Ed., Paris, 1980.
3. VARGA E., SIMOKOVICS J., SZENDREI K., REISCH J. — Fitoterapia, 50 (6), 1979, 259.

4.7. Levistici radix

Sînt rădăcinile recoltate de la specia *Levisticum officinale* Koch (*Umbelliferae*), curent denumite leuştean şi care sînt mai frecvent utilizate ca legumă şi condiment.

Rădăcinile sînt robuste, de culoare brun deschis la exterior, puternic zbîrcite datorită uscării, pe cînd la interior sînt laxe, poroase, alb gălbui. Posedă mirosul şi gustul specific leuşteanului, asemănător, întru cîtva, cu cel de ţelină.

Conţin ulei volatil, care-i imprimă proprietăţile specifice, este compus, în proporţie de 70 %, din n-butiliden-ftalidă, n-butil-ftalidă, n-butil-dihidroftalidă, n-butil-tetrahidrodroftalidă, alături de carvacrol, eugenol, bergapten, acid butiric, sescviterpene (Y. R. Naves, 1943). Conţinutul său rezinos este, însă, bogat în furano-cumarine.

Posedă proprietăţi stomahice, carminative, dar mai ales diuretice, pe cînd datorită furano-cumarinelor este preconizat pentru utilizare ca fotosensibilizator dermic, îndeosebi prin conţinutul în xantotoxină. Sub acest aspect, ar trebui cercetat mai asiduu (Em. Grigorescu, Gh. Duţescu, D. Andronic, 1987, lucrare nepublicată).

În medicina tradiţională se foloseşte ca diuretic, carminativ şi stomahic. Face parte din componenţa multor ceaiuri medicinale.

4.8. Paistinacae radix Pastinace folium

De la specia *Pastinaca sativa* L., *Umbelliferae*, se utilizează atît rădăcinile cît şi frunzele. Postîrnacul, atît de mult utilizat ca legumă, posedă şi calităţi terapeutice.

Şi în rădăcini, dar şi în frunze, postîrnacul conţine ulei volatil bogat în furano-cumarine, dintre care menţionăm pastinacina (P. I. Bezruk 1958). În frunze a fost identificată 3-glucozida-4'-ramnozida-izoramnetolului.

Se cunosc proprietăţile antispastice, hipotensive, diuretice şi de vasodilatator coronarian. În medicina empirică, postîrnacul, se utilizează pentru tratamentul maladiilor gastro-intestinale şi ale căilor urinare.

Bibliografie

1. BÉZANGER—BEAUQUESNE L., PINKAS M., TOCK M., TROTIN F., — Plantes médicinales des régions temperées, Maloime S.A. Ed., Paris, 1980, p. 237

4.9. Piranocumarine

Aceste substanţe sînt cumarine care în poziţia 7, 8 conţin un ciclu piranic, provenit dintr-o catenă hemiterpenil, aşa cum este visnaganul din *Ammi visnaga*, sau în poziţia 5, 6 ca nordentatina din *Clausen aescavata* (*Rutaceae*), utilizată în medicina tradiţională formosană. Xantoxiletina, din aceiaşi specie, conţine ciclul piranic în poziţia 6, 7.

Foarte interesantă, ca structură, este clausenidina, o cumarinocromonă din scoarţele *Clausena escavata*.

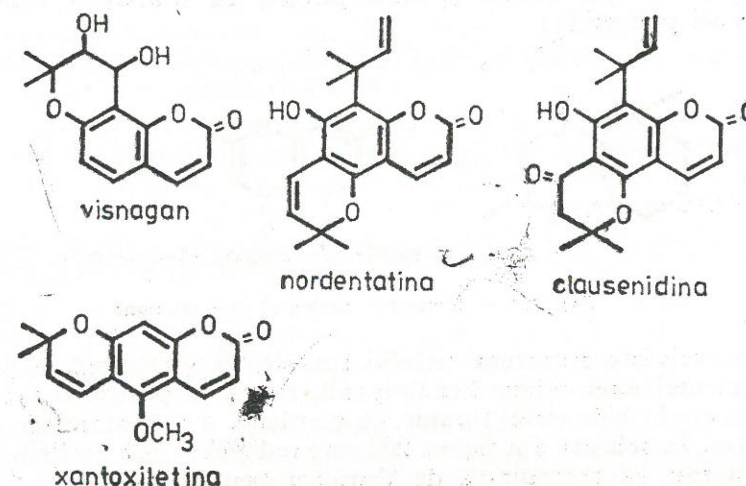


Fig. 259 — Piranocumarine (structuri)

În ce privesc piranocumarinele de tip visnagan, acestea se formează prin intermediul 8-dimetilalil-umbeliferonei care, după epoxidare şi ciclizare, conduce la formarea dimetil-pirano-cumarinei, conform schemei din fig. 260 (M. Luckner, 1971).

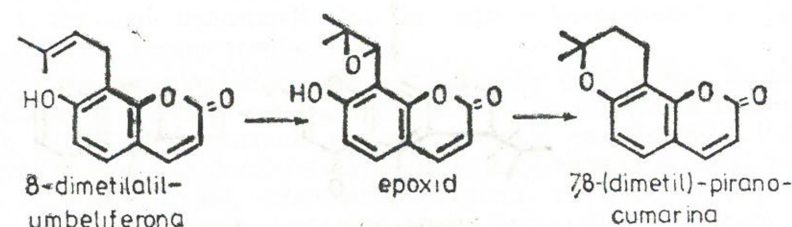


Fig. 260 — Formarea piranocumarinelor de tip visnagan

4.10. Furanocromona

La această grupă de substanţe, a cumarinelor naturale, ca o trecere către marele grup al flavonoidelor, mai adăugăm unul, cel al derivaţilor furano-cromonei. Este vorba de derivaţi ai cromonei, care în poziţia 6, 7 conţin sudat un nucleu furanic (furo-cromonă sau furano-cromonă). Prin substituţia unui radical metil la carbonul C_2 al ciclului γ-pironei, astfel de compuşi pot fi raliaţi, după cum s-a afirmat, la structura 2-fenil-benzopiranilor (flavani).

Deoarece majoritatea acestor substanţe conţin oxidrili substituiţi, ele contractează uneori legături glicozidice.

În ce privește biosinteza acestui tip de substanțe în organismele vegetale, se poate considera a se petrece în două faze. În primul rînd, se formează nucleul γ-cromonei (γ-benzo-pirona) ca urmare a condensării ciclice a unei policetide:

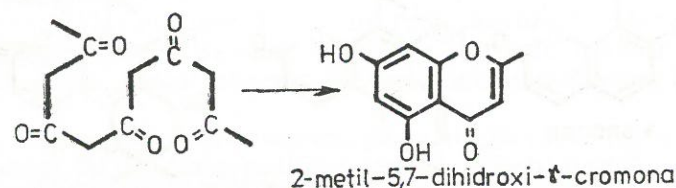


Fig. 261 — Formarea nucleului de γ-cromonă

În ce privește structura ciclului furanic, la γ-cromonă se produce, prin intermediul unei catene hemiterpenil, fixată în poziția 6 a acesteia, o ciclizare care închide ciclul furanic, cu pierderea a trei atomi de carbon, prin oxidare. În schema din figura 262 este redată această posibilă reacție, așa cum a fost ea preconizată de Teuscher pentru psoralen:

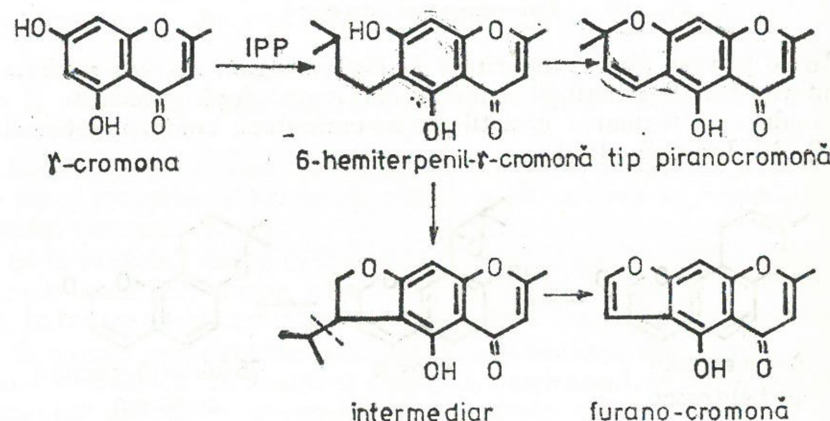


Fig. 262 — Închiderea nucleului furanocromonei

4.10.1. Visnagae fructus
(Ammeos visnagae fructus)

Sub această denumire se înțeleg fructele plantei *Ammi visnaga* Lamk., din familia *Umbelliferae*, spontană în regiunea mediteraneană cuprinsă între Insulele Canare și Golful Persic. Planta se cultivă în Egipt, Maroc, Japonia și SUA. La noi a fost aclimatizată în stațiunile experimentale pentru plante medicinale de la Domnești și Moara Domnească (București).

Se prezintă ca o plantă înaltă de pînă la 80 cm, cu frunze profund sectate pînă la lacinii filiforme, avînd o culoare verde deschis. Florile albe, sînt grupate în umbele compuse, iar fructele sînt achene de dimensiuni mici. În limba arabă, în țările de origine, este denumită „khella".

Obținerea produsului. Se recoltează întreaga umbrelă la maturitatea fructelor, se usucă și se separă fructele, manual sau mecanizat, cu ajutorul trioarelor.

Caractere macroscopice. Au, în general, caracterul diachenelor de tip umbelifere. Sînt de formă ovoidă, ușor recurbate, comprimate lateral. Suprafața lor este netedă și glabră.

Fiecare achenă prezintă 5 coaste filiforme, egale. Bandeletele care se observă în dreptul valeculelor, sînt îngroșate spre vîrful fructului. Carpoforul lor este liber, iar sămînța mică, este colorată în brun. Sînt de dimensiuni reduse, lungimea netrecînd de 2,5 mm iar grosimea de 1,7 mm. Culoarea lor, în masă, este brună spre brun cenușiu, gustul slab amar, iar mirosul foarte puțin aromat.

Caractere microscopice. În secțiune transversală, un mericarp prezintă o formă pentagonală cu proeminențe și depresiuni în dreptul coastelor și valeculelor. În dreptul coastelor, se poate observa cîte o lacună suprapusă fascicolului libero-lemnos. De asemenea, în dreptul valeculelor pot fi văzute șase bandelete, plasate în adîncimea țesutului mezocarpului, dar care fac să proemineze ușor fundul valeculelor. Canalele secretoare, ce alcătuiesc bandeletele, sînt căptușite cu celule cu pigmenți, avînd, pe marginea dinspre exterior, cîte un evantai de celule mai mari, așezate radiar.

Celulele stratului intern al mezocarpului sînt îngroșate și în formă de U, ca și celulele endocarpului de altfel.

La baza fascicolelor conducătoare se observă adesea celule reticulate.

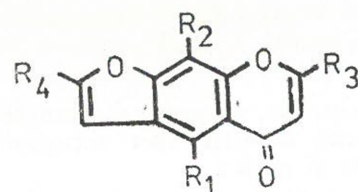
Compoziția chimică. Fructele de *Ammi visnaga* conțin mai multe grupe de principii active, după cum urmează:

1. Cei mai importanți sînt derivații γ-benzopironei și anume din seria furo-sau furano-cromonei.

Componentul principal din această serie este kelina, ea imprimînd și acțiunea terapeutică majoră a produsului. Se găsește în fructe, în proporție de 0,5—1%. Formula sa de constituție este 2-metil-5, 8-dimetoxi-6, 7-furano-cromona (vezi formula generală și tabelul nr. 34). Se prezintă ca o substanță solidă, cristalizată, incoloră, cu punct de topire 154°C. În prezența soluției concentrate de hidroxid de potasiu se colorează în roșu, iar cu acidul sulfuric 0,1 N în portocaliu, la diluare virînd în galben. Pe cromatogramă prezintă, în lumină Wood, o fluorescență galbenă.

Alături de kelină se mai găsesc cantități reduse (0,05—0,1%) din alți doi derivați asemănători kelinei, ca structură, kelinolul și visnagina. Derivatul oxidat al visnaginei, la metilul din poziția 2, este kelolul, ce se poate găsi și sub formă glicozidată în proporție de 0,3—1%. În sfîrșit, alți doi derivați din aceeași serie, mai sînt amiolul și visaminolul.

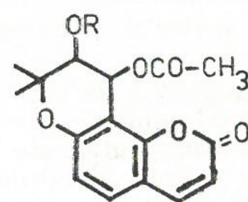
2. A doua grupă de compuși din fructele de *Ammi visnaga* sînt derivații α-benzo-pironei, cu alte cuvinte din seria cumarinei. Toate combinațiile din această serie poartă numele de grupa visnaganului, care este un derivat al kelacton-cumarinei. Se caracterizează printr-un al doilea nucleu piranic, sudat în 7, 8, provenit la rîndul său prin substituirea unui radical hemiterpenil în 8 și închiderea ciclului în urma eterificării cu oxidrilul din poziția 7 (vezi formula generală).



TABELUL 34

Substanța	R_1	R_2	R_3	R_4
Visnagina (8-desmetoxikelina)	OCH_3	—	CH_3	—
Kelina	OCH_3	OCH_3	CH_3	—
Kelinol (5-desmetil-kelina)	OH	OCH_3	CH_3	—
Kelol (2-metilol-visnagina)	OCH_3	—	CH_2OH	—
Kelol-glucozida	OCH_3	—	$CH_2O-C_6H_{11}O_5$	—
Amiol (8-metoxi-kelol)	OCH_3	OCH_3	CH_2OH	—
Visaminol	OCH_3	—	CH_3	$-C(OH)(OCH_3)-OCH_3$

Se cunosc trei derivați ai visnaganului, prin substituirea lui R, ca : samidina, dihidrosamidina și visnadina.



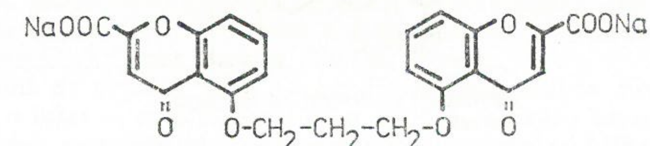
Substanța	R
Visnagan	H
Samidina	—OC
Dihidrosamidina	—OC
Visnadina	—OC

După cum se poate constata din observarea formulelor de mai sus, în structura dihidrosamidinei, oxidrilul liber al visnaganului este esterificat cu acid izovalerianic. În structura samidinei, acidul izovalerianic este înlocuit cu produsul său de dehidrogenare, pe cînd visnadina conține un alt izomer al acidului valerianic (acidul metil-etil-acetic).

3. În afara principiilor active enumerate mai sus, în aceleași fructe au fost identificate mono- și diglucozide ale cvercetolului și kempferolului, alături de acacetol și ramnazină (în flori și frunze au fost identificate kempferol-3-rutinozida, astragalina, rutozida, izocvercitrozida, miricetol-3-glucozida și posibil xilo-glucuronida aceluiași aglicon, precum și miricetol-3-xilo-glucozida, -xilo-galactozida și -ramno-glucozida (B. Akacic, D. Kustrak, 1964).

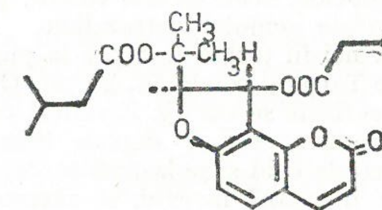
În pețiolul frunzelor apare uneori delfinidol-3,5-diglucozida). Flavonozidele sînt cele care contribuie, esențial, la acțiunea diuretică.

4. O grupă aparte o constituie doi compuși cu structuri chimice interesante și dotați cu acțiune farmacodinamică ce se însumează la cea a fructelor, în general. Unul din acești compuși a fost identificat drept sarea de sodiu a dieterului trihidroxipropanului (alcool 2-hidroximalonic), cu un acid 2-cromoncarboxilic, denumit cromolinat de sodiu. Acesta posedă acțiune vasoactivă, prevenind sau influențînd crizele de astm.



cromolinat de sodiu

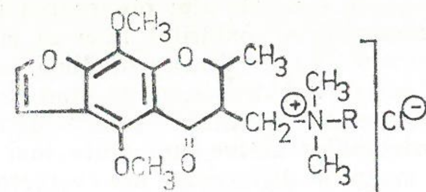
Al doilea compus este atamantina, sau 7, 8-furanocumarină substituită, ca mai jos.



atamantina

5. Ca urmare a importanței pentru terapeutică a kelinei, au fost realizați, în ultimii ani, derivați de semisinteză ai acesteia, derivați care, în primul rînd, au urmărit creșterea solubilității substanței. Au fost obținuți derivați de 6-dimetil-amino-metilkelină :
6-morfolin-metilkelina
6-piperidin-metilkelina
sub formă de clorhidrați, precum și un derivat spiropiperidinic. (Fig. 263).

Cu acțiune puternic antispastică, utilizat de astmatici, este medicamentul INTAL, denumit dinatrium-cromoglicicum (DNCG). Acesta inhibă eliberarea mediatorilor din mastocite, prin stabilizarea membranei masto-

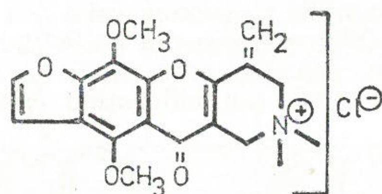


R=H 6-demetilamino-metilkelina

R = C_5H_{17} 6-piperidin-metilkelina

R= -O-C_4H_{10} 6-morfolin-metilkelina

Fig. 263 — Derivaţi de semisinteză ai kelinei



clorhidraţi ai derivaţilor de semisinteză

citare. Medicamentul se administrează profilactic în astmul alergic dar şi în cel de natură nealergică. Se mai foloseşte sub formă de soluţie apoasă în tratamentul conjunctivitelor oculare alergice, acute sau cronice.

6. În afară de principiile active enumerate, fructele de *Ammi visnaga* mai conţin protide, glucide, urme de ulei volatil, precum şi ulei gras în care predomină gliceridele acidului petrozelinic.

Extracţia kelinei. La noi în ţară a fost pus la punct un procedeu de obţinere a kelinei de către Tarpo şi colab. (E. Tarpo, O. Contz, M. Gheorghiu, 1963). Fructele pulverizate se extrag, la reflux, cu eter de petrol se concentrază şi se lasă la frigider, cînd se depune kelina brută. Se solvă în apă la reflux, se filtrează la cald şi se lasă să se depună la rece. Se filtrează, se solvă din nou în alcool la cald, se răceşte, se trece printr-o coloană de oxid de aluminiu, se concentrează eluatul şi se lasă la rece. Se filtrează kelina pură şi se usucă.

Reacţii de identificare. În general, 2-metil-cromonele dau reacţii de culoare cu nitroprusiatul de sodiu, în mediu acid, asemenea derivaţilor acetofenonei. Kelina şi visnagina dau cu acest reactiv, la adăugare de acid acetic, o coloraţie roşie-violet. Deoarece prezenţa visnaginei alături de kelină prezintă mare interes farmacologic, este util de a le deosebi. În prezenţa cîtorva picături de reactiv Millon, un cristal de kelină dă o coloraţie galbenă, pe cînd visnagina dă o coloraţie roşie.

Pentru a le deosebi de fructele de *Ammi majus*, cu care cele de *Ammi visnaga* pot fi impurificate, se procedează în felul următor: se pulverizează cîteva fructe şi se amestecă într-o capsulă de portelan cu

cîteva picături de acid sulfuric 1 N. Fructele de *Ammi visnaga*, ce conţin γ-pirone, se colorează în galben datorită formării sărurilor de flaviliu, pe cînd cele de *Ammi majus*, ce conţin numai α-pirone, care nu dau săruri de flaviliu, nu se colorează.

Determinarea cantitativă. Aceiaşi autori menţionaţi mai sus au elaborat şi metoda de dozare a kelinei din *Visnagae Fructus.*

O probă de pulbere de fructe, exact cîntărită, se epuizează cu apă fierbinte prin macerare pe baia de apă, în fierbere. Soluţia extractivă se trece pe o coloană de Al_2O_3, se spală coloana tot cu apă, iar eluatele se extrag cu cloroform, în pîlnia de separaţie. Se usucă cloroformul pe sulfat de sodiu sicc şi se evaporă la sec. Reziduul se tratează cu acid fosforic 45% şi coloraţia galbenă, ce se dezvoltă, se fotometrează la :70 nm.

Acţiune şi întrebuinţări. Fructele, ca atare, sînt folosite numai în medicina populară din Egipt, ca spasmolitic, diuretic, antihelmintic, în tratamentul colicilor renale, sub formă de infuzie sau macerat în alcool. În ţările arabe, erau folosite încă din antichitate, sub formă de infuzie, ca diuretic şi spasmolitic, în eliminarea calculilor renali. Este menţionată în papirusul Ebers.

Astăzi, fructele sînt folosite mai ales pentru extracţia kelinei care, din cauza toxicităţii, este tot mai frecvent folosită sub formă de derivaţi de semisinteză. Kelina este un antispastic care se elimină lent prin urină, acţionînd direct asupra fibrelor netede.

Modul de acţiune tipic se manifestă însă asupra circulaţiei coronariene, cu o intensă vasodilataţie ca urmare a relaxării musculaturii netede a bronhiilor, a tractului gastro-intestinal, a căilor biliare şi îndeosebi a coronarelor. Este preconizată în tratamentul anginei pectorale, de origine coronariană, în infarctul miocardic, astmul bronşic, în litiaza renală, ca spasmolitic pentru colecist, rinichi şi intestin.

Se administrează, de obicei, ca soluţie injectabilă, comprimate sau supozitoare.

Se mai poate folosi ca diuretic şi antiulceros stomacal.

Visnadina posedă o acţiune antispastică de trei ori mai puternică ca a papaverinei şi este un coronarodilatator superior kelinei.

Bibliografie

1. WEBR R. — Med. Mo. Pharm., 8 (2), 1985, 34.
2. STEVENS T. J., JONES B. W., VIDMAR T. J., MORAN J. J., MANNI D. S., DAY C. E. — Arzneim. Forsch., 35 (11), 1985, 1257.
3. ESSMAN E. J. — Fitoterapia, 55 (5), 1984, 279.
4. OSTROWSKA B., ZURAWSKI P. — Herba Pol., 28 (1/2), 1982, 83.
5. WU T. S., FURUKAWA H. — J. Nat. Prod., 45 (6), 1982, 718.
6. TEUSCHER E. — Pharmakognosie, Teil II, Akademie Vlg., Berlin, 1978.

5. COMPUŞI LIGNANICI

Lignanele reprezintă produşi de condensare fenilpropanici, existenţi sub formă macromoleculară, în urma legării lor prin catene laterale şi conţinuţi în structura intimă a membranei celulare, alături de celuloză şi pectine. Sub formă de molecule mai simple (dimeri fenilpropanici), pot fi constituienţi ai sucului celular şi, ca atare, preţioase principii active.

Biosinteza lignanelor. Experimentări de fiziologie şi biochimie vegetală au arătat că locul de formare al ligninei este ţesutul cambial, unul dintre precursori fiind, cu siguranţă, alcoolul coniferilic.

Lucrări apărute în ultimile decenii au arătat că acest alcool, cu structură fenilpropanică, este oxidat de peroxidaze la lignine (S. A. Brown, 1964).

Demonstrarea faptului că alcoolul coniferilic este unul din precursorii ligninei, s-a realizat utilizînd substanţe marcate. Introducînd în ţesuturi vegetale coniferozidă marcată s-a constatat că celulele ţesuturilor ce conţin β-glicozidaze şi peroxidaze au produs lignină neradioactivă. Deşi această experienţă arată că lignina formată nu a luat naştere din coniferozida introdusă în ţesutul test, totuşi, in vitro, sinteza ligninei a fost realizată cu aceleaşi componente. Astfel, în prezenţa enzimelor extrase din ţesut (lacaza), coniferozida a condus la apariţia, în eprubetă, a unui precipitat amorf, de culoare brună, care, la analiză, s-a dovedit a fi lignină.

Dacă însă, în ţesutul de experienţă s-a introdus fenilalanină marcată, s-a putut identifica lignină radioactivă. Deci fenilalanina este adevăratul precursor, însă tot prin intermediul alcoolului coniferilic, după cum o demonstrează schema din figura 264 (S. Yoshida, M. Shimokoriyama, 1965).

Dacă se tratează un ţesut vegetal cu soluţie clorhidrică de floroglucină, începînd de la cambiu şi zona învecinată de lemn, se constată că, pe măsura îndepărtării de cambiu, vasele de lemn se colorează din ce în ce mai puternic în roşu, ca urmare a creşterii cantităţii de lignină din pereţii lor.

Pe un alt fragment de ţesut s-a adăugat soluţia unei glicozide a indicanului care, în prezenţa β-glicozidazei este hidrolizată la indoxil. În prezenţa oxigenului din aer, indoxilul suferă o oxidare cu formarea

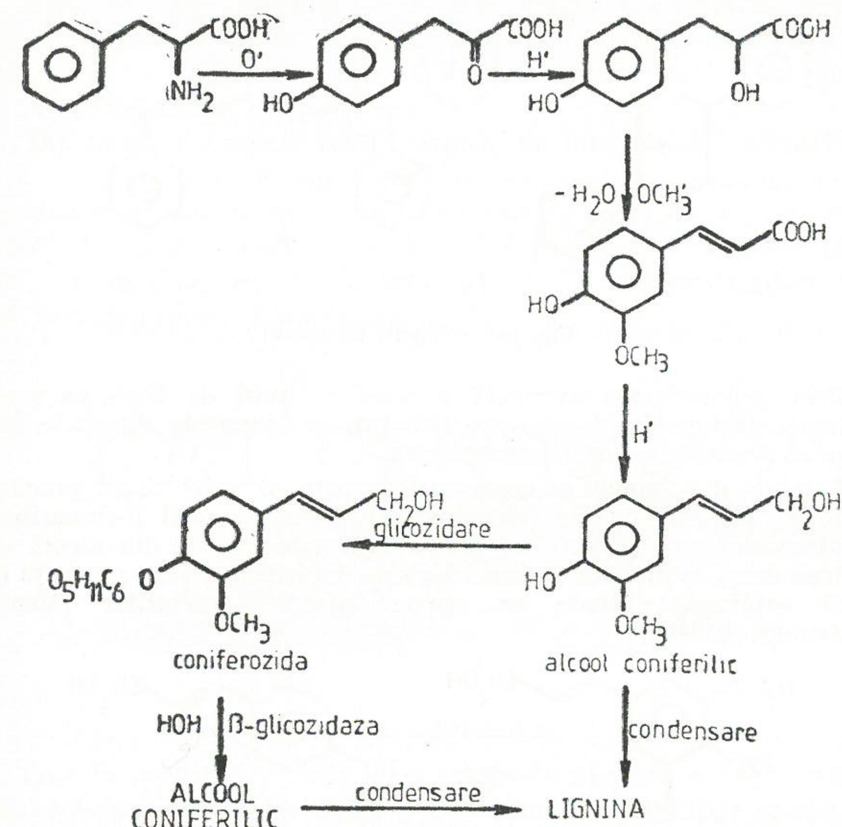


Fig. 264 — **Biosinteza ligninei**

indigoului de culoare albastră. Se constată scăderea în intensitate a coloraţiei albastre începînd de la zona de cambiu către zona de lemn (K. Freudenberg, 1959).

Acest experiment, este o dovadă indirectă a faptului că, odată cu dispariţia coloraţiei albastre, deci şi a enzimei necesare pentru hidroliza glicozidei indicanului, scade şi cantitatea de coniferozidă ca urmare a transformării sale în lignină.

Mai mult, faptul care sprijină cele exprimate în schema anterioară, constă în prezenţa coniferozidei care este pusă în evidenţă în cantitate mare în vecinătatea cambiului şi mai puţin în profunzimea ţesutului lemnos, unde creşte cantitatea de lignină incrustată.

Pentru conifere, ale căror lignine sînt de origine coniferilică, se admite existenţa a trei tipuri de combinaţii lignanice, după natura dimerilor alcoolului coniferilic şi anume: tip pinorezinol, tip cubebină şi tip conidendrină (vezi capitolul biosinteza principiilor active).

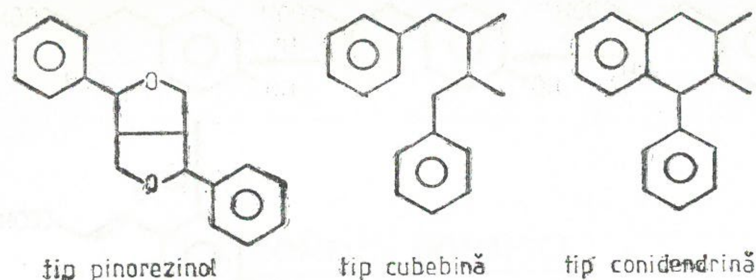
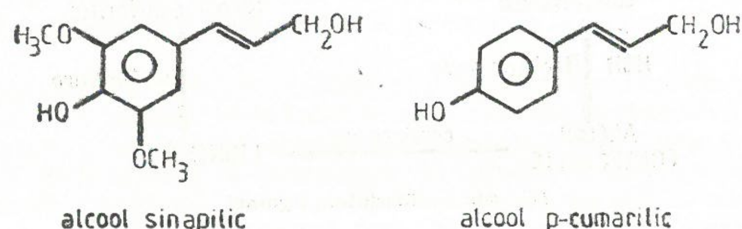


Fig. 265 — Tipuri de lignani

Prin polimerizarea avansată a acestor tipuri de bază, ca urmare a acelorași enzime dehidrogenante (lacaza), se ajunge la diferitele forme de lignină cunoscute la *Gimnospermae*.

Lignina din lemnul angiospermelor poate să aibă drept precursor, în schimb, alcoolul sinapic (alcool siringic) sau alcoolul p-cumarilic, în locul alcoolului coniferilic. Cînd precursorul este format din alcool sinapilic, închiderea edificiului heterociclic este înpiedicată prin prezența unui metoxil suplimentar, care se opune închiderii ciclurilor (Mentzer, O. Fatianoff, 1964).



Această diferență în structura precursorilor lignanici explică, de altfel, marea varietate a ligninelor izolate din plante diferite.

În concluzie, deși sînt încă destul de puțin elucidate, căile de biosinteză a ligninei în organismul vegetal, în sensul cunoașterii amănunțite a procesului de lignificare, concomitent cu succesiunea: diviziune celulară — dezvoltarea celulei — îngroșarea pereților — lignificarea, se cunosc totuși o serie de jaloane prețioase pentru justa considerare a acestui proces.

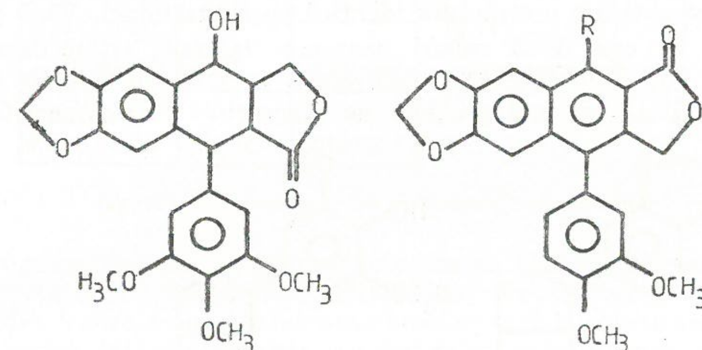
Structura lignanelor. În general, aceasta a reieșit din cele arătate în legătură cu biosinteza acestui grup de substanțe.

Dacă din punct de vedere al răspîndirii lor în regnul vegetal pot fi considerate ca substanțe cu o foarte largă răspîndire, în calitatea lor de substanțe de incrustație a formelor de rezistență a organismelor vegetale, totuși, din punct de vedere structural, reprezintă un grup destul de restrîns.

În orice caz, le socotim, toate lignanele, pînă la polimerii cei mai înalți, ligninele, ca derivați fenilpropanici.

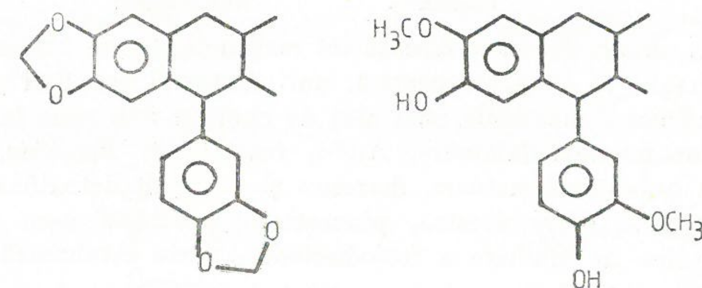
Dacă cele trei structuri redate mai înainte, pinorezinolul, cubebina și conidendrina, pot fi luate ca structuri de referință, există totuși suficienți compuși lignanici care se abat de la aceste tipare, dar rămînînd în sfera compușilor fenilpropanici.

Din punct de vedere medicamentos, ne interesează, îndeosebi, derivații conidendrinei, de tip podofilotoxină, aceștia remarcîndu-se prin proprietățile lor citostatice. La aceste structuri apare drept caracteristică lactona din poziția 2—3, cu o anumită poziție a carboxilului față de alcool, dar inversă la podofilotoxină față de justicidina din *Justicia hayatai* var. *decumbens (Acanthaceae)*.



46. podofilotoxina

Cum în poziția 6—7 cele două substanțe prezintă o punte metilendioxi, otobaina izolată din uleiul gras obținut din semințele speciei *Dialeyanthera otoba (Myristicaeae)*, posedă două grupări metilen-dioxi, cea de-a doua în poziția 3′—4′.

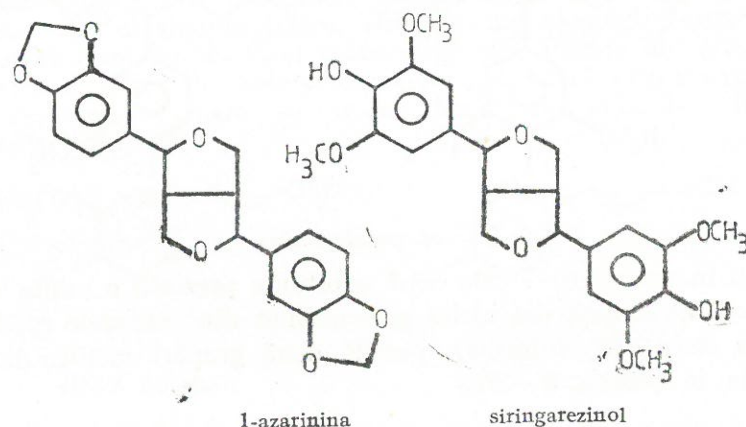


Structuri izomere prezintă izootobaina și hidroxiotobaina, din *Myristica otoba*.

1-Desoxi-4′-desmetil-podofilotoxina a fost identificată în specia *Polygala paenea*, pe cînd același compus glucozidat în 4′ reprezintă, așa-nu-

mitul „lignan H", din *Podophyllum emodi*. Dacă lipsește numai oxidrilul din poziția 1, în schimb lactona este desfăcută, ca urmare a glicozidării, avem în acest caz de-a face cu „lignanul J", din *Podophyllum peltatum*. O structură mai simplă (2,3-dimetil-6-hidroxi-3', 7-dimetoxi-4'-hidroxi-conidendrina) este cea a guaiacinei din *Guajacum officinale (Guajaci lignum)*.

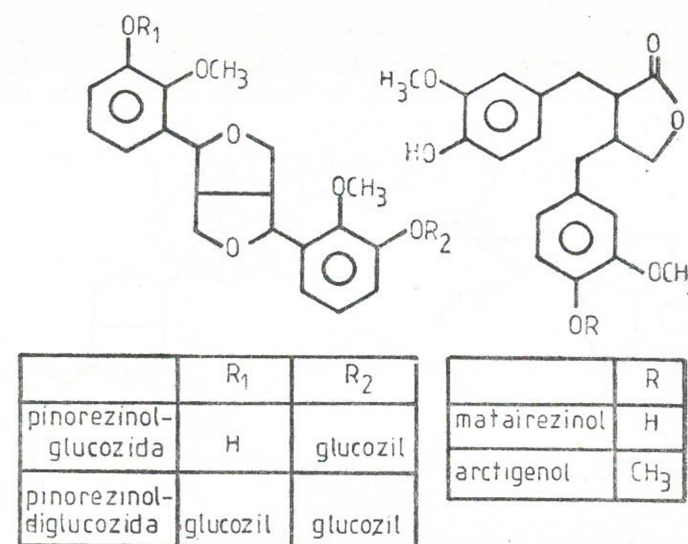
Deoarece, în ultimul timp, structurile dimerilor lignanici sînt tot mai mult evidențiate ca substanțe farmacodinamic active, amintim și structura L-azarininei, dimer de tip pinorezinol, obținut din specii de *Asarum* și dotat cu acțiune tuberculostatică. Asemănătoare ca structură sînt sesamolina și sesangolina, din uleiul de susan (vezi *Oleum Sesami*), pe cînd sesamina are o structură identică cu a azarininei. Fără punți metilen-dioxi, în cele două cicluri benzenice laterele, cităm cazul siringarezinolului din *Acanthopanax sessiliflorum*, pe cînd olivilul din *Olea europaea* posedă o structură parțială de pinorezinol (vezi *Oleum Olivarum*).



1-azarinina siringarezinol

De un număr de ani se discută tot mai mult despre utilizarea compușilor lignanici în sfera terapeutică, unii dintre ei posedînd proprietăți farmacodinamice remarcabile, mai ales de cînd au fost puse în evidență acțiunile lor imunomodulatoare. Astfel, fructele de *Forsithia*, utilizate în Japonia ca antiinflamatoare, diuretice și ca agent detoxifiant, conțin lignan-glicozide. Dintre acestea, pinorezinol-glucozidele s-au dovedit a avea o acțiune de inhibare a fosfodiesterazei, care catalizează hidroliza AMP-ciclic la AMP. În același timp, alți derivați acționează asupra SNC, dezvoltînd fie un efect sedativ, fie hipotensiv.

Interesant este faptul că, în acest caz, activi sînt doar agliconii, nu și glicozidele lor. Este cazul arctigenolului și a matairezinolului, ultima substanță izolată din *Podocarpus spicatus* și denumită, în limba maori, „matai".

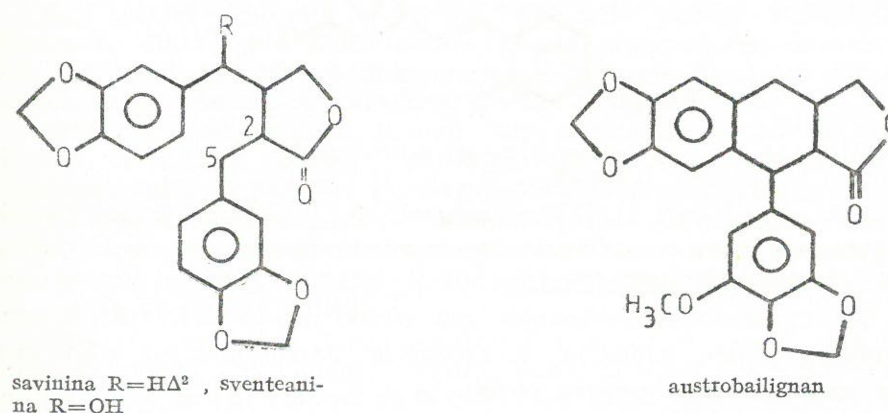


	R_1	R_2
pinorezinol-glucozida	H	glucozil
pinorezinol-diglucozida	glucozil	glucozil

	R
matairezinol	H
arctigenol	CH_3

Fig. 266 — Lignani de tip pinorezinolic și cubebinic

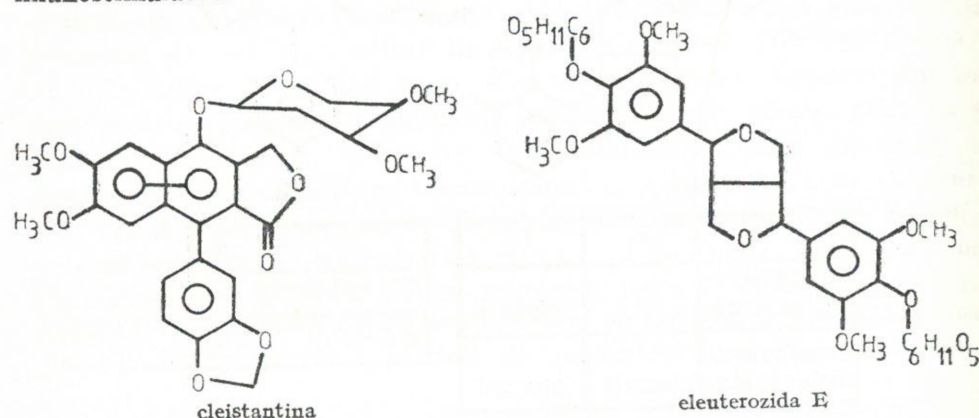
Din ramurile rutaceei *Amyris pinnata* au fost izolate sesalina, savinina, imperatorina, felopterina, sventenina, scopoletina și heraclenolul, pe cînd din frunze s-au separat austrobailignanul-1 constituent cu acțiune citotoxică față de celulele carcinomului nazofaringian Eagle (KB) în cultură și un efect marginal în leucemia limfocitară P-388 la șoareci. Austrobailignanul-1 fusese anterior izolat, alături de încă 6 derivați izomeri, austrobailignanii 2—7, din două aspecii de *Austrobaileyaceae*, în cazul de față *Austrobaileya scandees*.



savinina R=HΔ², sventeanina R=OH austrobailignan

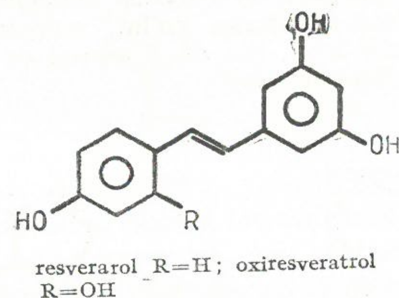
Cleistantina, izolată din *Cleisthanthus coclinus*, stimulează granulocitele chiar la administrare perorală în doze de 0,75 mg/kg corp/zi. În aceiași categorie de substanțe semnificativ imunomodulatoare intră și podofilotoxina și derivații săi (vezi *Podophylli rhizoma*).

O altă substanță lignanică, izolată pentru prima dată din *Eleutherococcus senticosus* Maximowicz, denumită eleuterozida E, regăsită apoi și în vîsc, unde însoțește siringarezinolul, acționează, ca și acesta din urmă, imunostimulator.



cleistantina eleuterozida E

Nu de mult a fost pusă în evidență o nouă clasă de substanțe, îndeosebi din cele 33 specii aparținînd genului *Gnetum* (*Gnetaceae*) și denumite gnetine. Amintim, de asemenea, resveratrorul, existent în specii de *Pinaceae*, dar și în angiosperme din familiile *Leguminosae Fabaceae, Myrtaceae, Vitaceae, Moraceae, Liliaceae*, compus întovărășit la ultimile două familii și de oxiresveratrol. Oligomeri dihidrobenzo-furanoi-



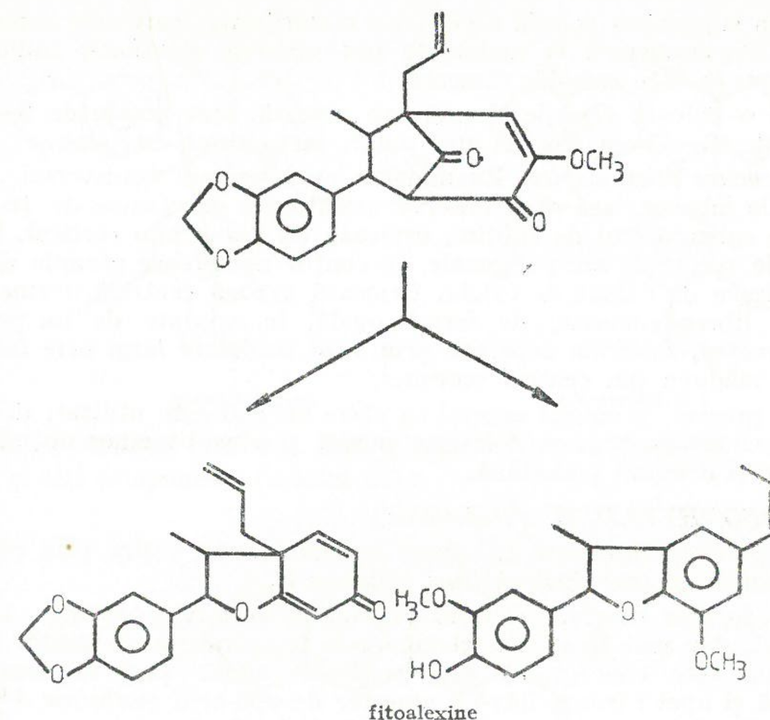
resverarol R=H; oxiresveratrol R=OH

dici sînt constituenți ai *Dipterocarpaceae*-lor, la fel ca și fitoalexinele din *Vitaceae*. Toate aceste substanțe reprezentate mai sus au fost catalogate ca structuri nelignanice.

Tot ca structuri nelignanice sînt considerați și derivații din seria austrobailignanului, guaiacina, veraguensina (stereoizomer al guaiacinei) și saururnetina din *Saururus cernus*.

În cele ce urmează însă ne vom referi numai la produse cu conținut în lignane de tip conidendrină. În speță de tip podofilotoxină.

Să amintim că, în afara speciilor de *Podophyllum*, podofilotoxina a fost identificată și în lemnul unor conifere, ca diverse pinacee sau specii de *Juniperus*. De asemenea, în unele specii de *Polygala*.



fitoalexine

5.1. Podophylli rhizoma

Sub această denumire se înțeleg rizoamele plantei *Podophyllum peltatum* L, din familia *Berberidaceae*, plantă originară din America de Nord. Este răspîndită prin pădurile umede și umbroase din statele Virginia și Carolina, sau din statele canadiene Quebec și Ontario.

Produsul a fost cunoscut de mult timp, ca remediu popular al amerindienilor, cu acțiune emetică și antihelmintică. Mai apoi a fost folosit și în medicina cultă ca purgativ și colagog. Este mult cultivată.

Podophyllum peltatum L., este o plantă perenă, cu rizomi orizontali, cilindrici, noduroși, tulpinile, înalte de pînă la 30 cm, au cîte două frunze opuse, palmat lobate și o singură floare albă, pe tipul 3. Fructul este o bacă ovoidă de culoare galbenă.

Obținerea produsului. Recoltarea rizomilor are loc, de regulă, toamna. Se smulge planta din pămînt, sistemul radicular fiind destul de puțin îngropat în sol, se taie rizomul de la colet, se curăță de rădăcini și apoi se secționează în bucăți ca cca 10 cm lungime. Se spală de pămînt și se usucă.

Caractere macroscopice. Se prezintă sub formă de fragmente inegale, netede, cilindrice sau puțin aplatizate, drepte sau ușor recurbate, cu un capăt mai voluminos. Din loc în loc prezintă noduri proeminente, plate.

La partea superioară posedă o cicatrice crateriformă, care este urma tijei aeriene. De asemenea, la noduri se pot observa cicatricele radicelelor.

Ruptura este netedă, făinoasă.

Au o culoare cenuşie, brună sau roşcată, sînt groase de 5—8 mm şi lungi de 10—15 cm. Posedă gust amar, iar mirosul este slab.

Caractere microscopice. Examinarea unei secţiuni transversale, de la exterior la interior, lasă să se observe următoarea succesiune de ţesuturi: după un suber destul de subţire, urmează un parenchim cortical, format din celule rotunjite sau poligonale, ce conţin numeroase granule de amidon şi druze de oxalat de calciu. Urmează o zonă centrală, formată din fascicole libero-lemnoase, de formă ovală, înconjurate de un periciclu colenchimatos, fascicole separate prin raze medulare largi care fac legătura cu măduva din centrul secţiunii.

În prezent, produsul vegetal ca atare nu mai este utilizat, deoarece, în scopuri terapeutice, se foloseşte numai produsul rezinos obţinut prin extracţie şi denumit podofilină.

PODOPHYLLIUM (Podofilina)

Reprezintă substanţa cu aspect rezinos care se obţine prin extracţie din rizoamele plantei *Podophyllum peltatum* L.

Prepararea rezinei. Produsul vegetal pulverizat se extrage, la cald, cu alcool, dar mai bine prin percolare la temperatura obişnuită. Soluţia extractivă este concentrată sub presiune redusă pînă la consistenţă siruposă şi apoi turnată într-un amestec de apă-acid clorhidric 1% răcit la 10 °C. Precipitatul care se depune se spală în două reprize cu apă rece, se centrifughează şi se usucă la o temperatură care nu trebuie să treacă de 30 °C. Se pulverizează.

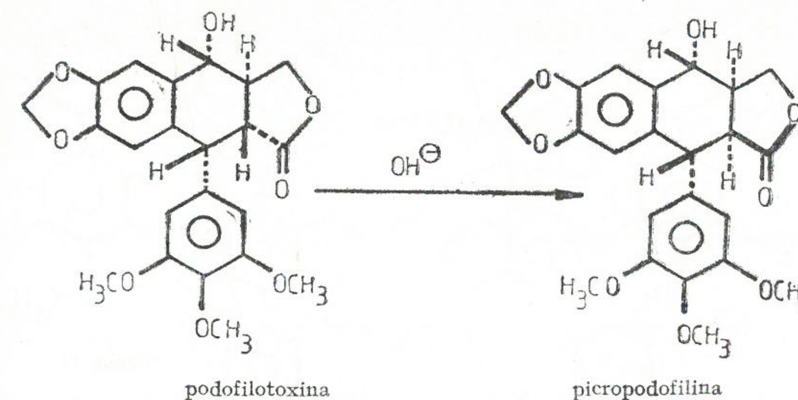
Conţinutul rizomului în rezină este de 4—5%, pe cînd speciile asiatice pot conţine pînă la 18% podofilină.

Caractere macroscopice. Pulbere amorfă de culoare galben deschis în galben verzuie, pînă la brun deschis, cu aspect strălucitor sau mat. Gustul este puternic amar, iar mirosul particular, îl aminteşte pe cel de licviriţie.

Este solubilă în apă fierbinte pînă la 80%, din care reprecipită prin răcire. În alcool de 90° se dizolvă 1/10 părţi, pe cînd în solvenţii organici nepolari (eter, cloroform, sulfură de carbon) este numai parţial solubilă.

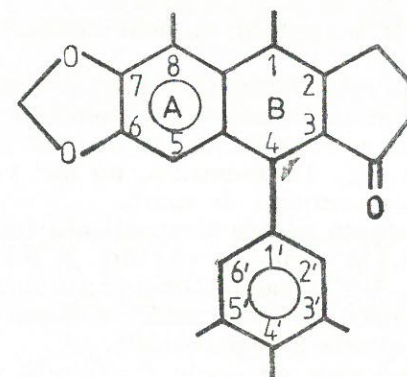
Compoziţia chimică. Podofilina conţine pînă la 40% rezină de natură lignanică care constituie şi principiul activ al produsului. Componentul principal al acestei rezine este podofilotoxina, rezinol lactonic cu structură lignanică. Se găseşte în cantitatea cea mai mare, raportat la podofilină.

Ciclul lactonic se găseşte în poziţie trans faţă de ciclul B, în structura podofilotoxinei. În prezenţa alcaliilor, a acetatului de sodiu, piridinei sau amoniacului, podofilotoxina suferă o epimerizare la C_3, trecînd în forma cis, stabilă, a lactonei, dar noul stereoizomer, picropodofilina, ca substanţă este mai puţin activă decît podofilotoxina.



podofilotoxina   picropodofilina

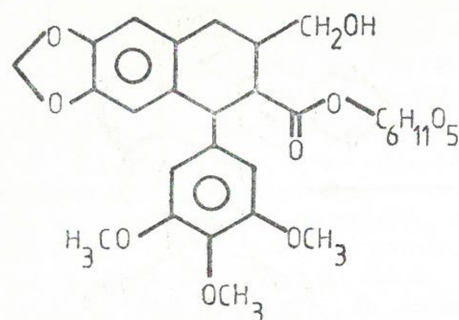
În podofilină au mai fost găsiţi, în cantitate mai mare sau mai mică, şi alţi componenţi (tabelul 35):



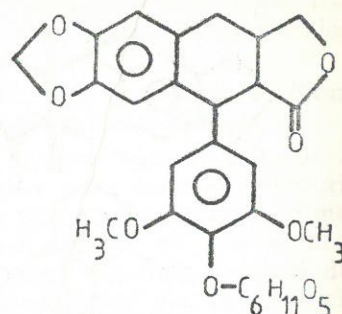
TABELUL 35

	1	2	3	8 ciclu B	3'	4'	5'
Podofilotoxina	OH	lactona		H sat.	OCH_3	OCH_3	OCH_3
Picropodofilina							
Desmetilpodofilotoxina	OH	,,		H ,,	OCH_3	OH	OCH_3
Desoxipodofilotoxina (antricina, silicicolina)	H	,,		H ,,	OCH_3	OCH_3	OCH_3
Dehidropodofilotoxina	OH	,,		H aromat	OCH_3	OCH_3	OCH_3
α-Peltatina	H	,,		OH sat.	OCH_3	OH	OCH_3
β-Peltatina	H	,,		OH ,,	OCH_3	OCH_3	OCH_3

În specia *Podophyllum peltatum* a mai fost pusă în evidenţă existenţa compusului denumit lignanul J, o desoxi-podofilotoxină cu lactona deschisă datorită glicozilării, pe cînd în *P. emodi* există lignanul H glicozidat la C_6.



lignan J



lignan H

În podofilină, cea mai bine reprezentată cantitativ este podofilatoxina, aproximativ 20%, α-peltatina pînă la 13%, pe cînd β-peltatina nu trece de 5%.

Dacă în rizom, toate aceste substanțe se găsesc sub formă glicozidată, la oxidrilul din C_1 sau C_8, în podofilină ele nu ajung decît snb formă de agliconi, ca urmare a tratamentului cu acid clorhidric, din timpul preparării.

În podofilină mai este conținută o fracțiune rezinoasă cu structură încă necunoscută, denumită podofilol sau podofilorezină.

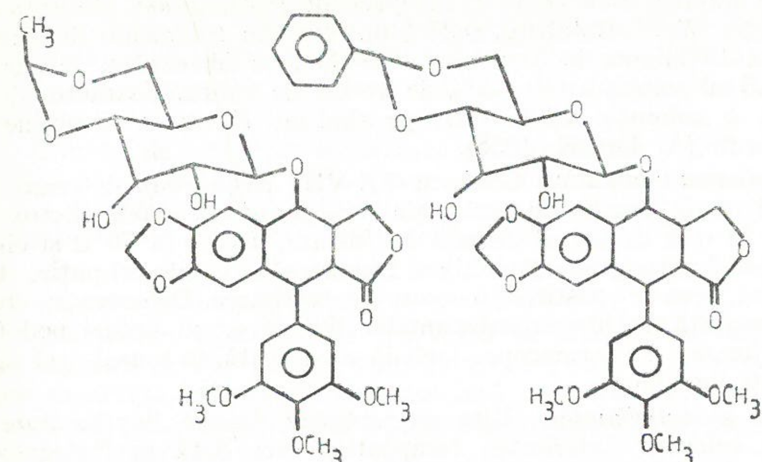
Prin cromatografie pe strat subțire, au mai fost identificați kemperolul și cvercetolul, pînă la 5%. De asemenea, un ulei volatil care determină mirosul podofilinei, și o cantitate de ceară.

De o mare importanță pentru terapeutică a fost studiul glicozidelor derivaților podofilinici. Să amintim că Stoll și colaboratorii săi au pus în evidență existența 1-β-D-podofilotoxin-glucozida, pe cînd Wartburg, Angliker și Renz (1957) identificaseră 4′-desmetil-β-D-podofilotoxin-glucozida și α- și β-peltatin-β-D-glucozidele.

Deoarece podofilotoxina nu poate fi utilizată ca agent antitumoral chemoterapic, datorită toxicității și insolubilității sale, s-a încercat modificarea și corectarea proprietăților sale pe cale de semisinteză. Pentru o mai ușoară solubilizare a sa s-a recurs la glicozidare. Din păcate, produsul de semisinteză astfel obținut, se elimină foarte repede din organism, prin urină. Pentru compensarea acestui dezavantaj, parte din oxidrilii glucozei au fost blocați sub formă de benziliden, etiliden sau teniliden, iar după desfacerea ciclului lactonic, gruparea carboxil a fost transformată în etilhidrazidă. Au rezultat substanțe noi, principii active ale unor preparate anticanceroase (fig. 267).

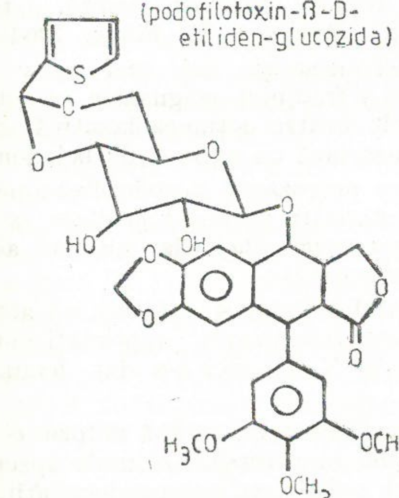
Au mai fost obținute și alte combinații semisintetice ale podofilotoxinei, în terapeutică au intrat însă numai cele de mai sus.

În medicina tradițională indiană este utilizată specia *Podophyllum emodi* Wall, originară, geografic, din India, Nepal, Tibet, Afganistan, intrată în uzul farmaceutic ca *Podophylli indici rhizoma*, sau varietățile sale *P. hexandrum* Royle și *P. sikkimensis* Chaterjee. Podofilina extrasă din probusul vegetal indian conține pîuă la 50% podofilotoxină, din care motiv a devenit principala materie primă pentru obținerea industrială a podofilotoxinei. În schimb, este lipsită de peltatine.

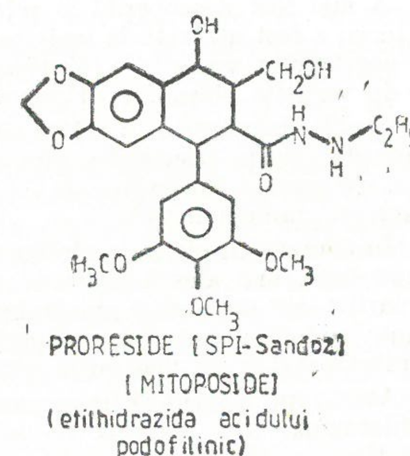


ETOPOSIDE [VP 16-213]
(podofilotoxin-β-D-etiliden-glucozida)

PRORESIDE [SPG-Sandoz]
(podofilotoxin-β-D-benziliden-glucozida)



TENIPOSIDE [VM 26]
(podofilotoxin-β-D-tiofen-glucozida)



PRORESIDE [SPI-Sandoz]
[MITOPOSIDE]
(etilhidrazida acidului podofilinic)

Fig. 267 — Produși de semisinteză ai podofilotoxinei

Reacții de identificare. Soluția alcoolică tratată cu acid sulfuric, dă o colorație galbenă sau galeben verzuie, pe cînd cu clorura ferică se produce o colorație verde închis care, în lumină reflectată, apare neagră.

Podofilina nu trebuie să prezinte, în amestec, extracte din alte plante, sau rezină din alte specii de *Podophyllum*, care se recunosc prin colorația roșie-portocalie, pe care o dau cu acidul sulfuric.

Pentru diferențierea celor două specii de *Podophillum*, eficientă s-a dovedit reacția Wallis-Goldberg. 0,25 g pulbere sau fragmente de rizomi, se macerează 10 minute în 5 ml alcool de 90°. Se filtrează și se adaugă filtratului 0,5 ml soluție apoasă 5% de acetat de cupru. Extractul de *P. peltatum* dă o colorație verde clar, pe cînd cu *P. emodi* se obține un precipitat brun (A. Denoël, 1958).

Determinarea cantitativă. Conform FR-VIII se prevede determinarea gravimetrică care constă în extracția cu cloroform a podofilotoxinei, precipitarea în eter de petrol urmată de filtrare, uscare la 70°C și cîntărire. Conform farmacopeei, podofilina trebuie să conțină, cel puțin, ;40% podofilotoxină, ceea ce constituie o eroare de exprimare. Deoarece în eterul de petrol precipită totalitatea substanțelor lignanice, nu numai podofilotoxina, exprimarea din farmacopee trebuie modificată, în sensul „cel puțin 40% derivați lignanici".

Acțiune și întrebuințări. Este un purgativ drastic, iar în doze de 0,01—0,05 g, colagog. Activitatea terapeutică este dată de integritatea inelului lactonic și de configurația trans. Așa cum s-a arătat, schimbarea configurației trans în cis, ca urmare a acțiunii alcaliilor, rezultă, datorită epimerizării, picropodofilina, inactivă (O. Rütiman, H. Flück, 1964).

Dintre derivații podofilo-lignanici descriși, cel mai activ este β-peltatina, însă s-a dovedit că mai există și fracțiuni nelignanice cu acțiune laxativă. Deoarece la administrare, atît pentru acțiunea laxativă cît și colagogă, produsul provoacă colici, se asociază cu extract de beladonă.

A mai fost descoperită și acțiunea necrozantă a podofilinei, pentru care lucru a fost utilizată în vederea cauterizării papilelor genitale externe și a vegetațiilor veneriene *(Condylomata acuminata)*, dar nu este activă față de verucile obișnuite *(Verruca vulgartis)*.

Studii amănunțite au arătat că astfel de produși naturali, cu acțiune necrozantă asupra țesuturilor, sînt dotați cu marcante proprietăți antimitotice, de genul celor exercitate de razele X. De aici s-a dat denumirea de acțiune radiomimetică.

În contact cu pielea, podofilotoxina îndeosebi, inhibă mitoza celulelor epiteliale, mai ales a celor de origine canceroasă. Leziunile specifice, cu apariția așa-numitelor „podophyllini cells", se pot produce atît sub acțiunea podofilinei, ca și a azotiperitei și colchicinei și se întîlnesc numai în stratul bazal și cel mai puțin profund, al reticulului lui Malpighi.

Acest fapt, a făcut să fie preparate o serie de specialități, pe bază de podofilotoxină, sau derivați de semisinteză ai acestuia, utilizate drept citostatice în terapeutică (vezi compoziția chimică) și care, ca și cleistantina, acționează ca stimulente ale formării granulocitelor.

Datorită importanței crescînde a podofilotoxinei și derivaților săi, s-a impus găsirea unei tehnici de identificare a sa, în extractele vegetale provenite de la specii încă prea puține studiate sub acest aspect. Astfel, s-a pus la punct un procedeu de determinare și preparare cantitativă din extractele vegetale, printr-o tehnică cromatografică în fază lichidă (HPLC), reversibilă, ce poate fi utilizată și pentru stabilirea calităților antitumorale ale plantelor nestudiate încă sub aspectul conținutului în podofilo-lignane.

Un extract apos de *Podophyllum peltatum* s-a dovedit a fi activ față de virusul T-hepatic, datorită, îndeosebi, conținutului în podofilotoxină. β-Peltatina și desoxi-podofilotoxina au acțiune antivirală mai scăzută, în timp ce α-peltatina și picropodofilina sînt lipsite de activitate antivirală.

O astfel de activitate se bazează pe capacitatea podofilotoxinei de a dezorganiza microtubulii, prin fixarea tubulinei, ca subunitate a microtubulilor. Potențialul terapeutic antiviral este totuși limitat, avînd în vedere marea toxicitate a acestor compuși lignanici.

Dintre derivații de semisinteză ai podofilotoxinei remarcăm, în primul rînd, importanța tenopozidei și a etopozidei.

Tenopozida (VM—26) se utilizează în tratamentul antitumoral în doze standard de 70—120 mg, timp de trei săptămîni. Determină mielosupresie moderată, la unii pacienți sînt însă necesare doze mai mari pentru un efect notabil, dar în astfel de cazuri apar reacții adverse hematologice și dermatologice.

Tenopozida este eficientă în carcinom ovarian, limfosarcom, adenocarcinoame uterine, pulmonare sau de origine necunoscută, în melanoame, carcinoame mamare sau de colon.

Spre deosebire de tenopozidă, etopozida (VP—16—213) poate fi administrată în doze mult mai mari. Este eficientă, cu bune rezultate, în mielomul multiplu refractar.

Experiența clinică a arătat că preparatele rezultate din condiționarea derivaților de semisinteză sînt eficiente, cu precădere, în tratamentul neoplasmului esofagian, metastaze pulmonare și osoase, în carcinomul mamar. Nu au dat rezultate în tratamentul afecțiunilor maligne din seria leucocitară (M. H. Chatard, 1959; F. Wilson, 1962; S. Neukomm, M. Trex, 1962; Tsung-Ming-Chang, 1962).

Ca urmare a toxicității reduse, tratamentul cu PRORESID, SP—G și SP—I, poate fi asociat cu radioterapie, ceea ce conduce la rezultate certe. Un astfel de tratament este indicat, în special, în neoplasmul aparatului respirator, de laringe, de esofag, în sarcoame ale țesuturilor moi etc., în care radioterapia singură nu dă rezultate mulțumitoare. De asemenea, este indicat în tratamentul tumorilor primare inoperabile și iradiate.

Podofilina s-a mai dovedit a avea o acțiune antimicrobiană asupra unui mare număr de germeni, precum și acțiune antimicotică. A fost utilizată clinic în tratamentul unor dermatoze și exeme, îndeosebi neurodermice.

Se administrează ca tinctură, extract fluid, poțiune colagogă, tampoane vaginale îmbibate cu soluție în ulei de parafină, unguente, badijonaje.

Formele glicozidice s-au dovedit mai active decît agliconii lor, iar aceștia mai activi decît rezina totală. În doze de 0,25 g conduce la accidente grave și chiar mortale.

Se conservă la separanda.

În specia *Euphorbia amygdaloides* L., a fost pusă în evidență existența podofilotoxinei, extractele din această plantă avînd activitate antitumorală față de Sarcom—180 și carcinom Ehrlich (Sokoloff, 1968).

Bibliografie

1. GRIGORESCU EM., CIULEI I., STĂNESCU U. — Index Fitoterapeutic, Ed. Medicală, Bucureşti, 1986.
2. CAVÉ A. — "Methodology of research on medicinal plants" in Advances in Medicinal Phytochemistry. Ed. D. Barton & W. D. Ollis, John Libbey & Comp., London, 1986.
3. HÄNSEL R. — Pharmazeutische Biologie, Spezieller Teil, Springer Vlg., Berlin—Heidelberg—New York, 1980.
4. CIULEI I., ALBULESCU D., REPTA M., PALADE M. — Farmacognozie, Ed. IMF — Bucureşti, vol. II, 1980.
5. GAIŢĂ G. — Teză doct., Ed. IMF—Iaşi, 1974.

5.2. Bardanae radix

Reprezintă rădăcinile speciei *Arctium lappa*, L, din familia *Compositae*, denumită popular brusture, lipan, scaiul oii. Se mai folosesc şi speciile *A. minus* (Hill.) Bernh., *A. tomentosum* Mill, iar în ţările vesteuropene, *A. majus* Bernh.

Planta, foarte comună şi cunoscută prin inflorescenţele sale globuloase, prevăzute cu bractei ce se termină printr-un apendice ascuţit şi încovoiat la vîrf, astfel că se agaţă cu uşurinţă de haine şi de lîna oilor, sau blana altor animale, produce o rădăcină dezvoltată, de culoare negricioasă şi cu suprafaţa rugoasă. În produsul condiţionat, fragmentele prea groase sînt despicate longitudinal, la interior fiind albicioase şi spongioase.

Compoziţie chimică. Rădăcinile conţin inulină, săruri de potasiu, ulei volatil şi substanţe cu acţiune antimicrobiană. De asemenea, acid cafeic, acizi palmitic şi stearic, sitosterol şi stigmasterol.

Din frunze a fost izolată glicozida unei lignane, arctiozida, iar din seminţe alte două lignane, lappaol A şi B (I. Akitami şi col. 1976), dar nu este exclus ca substanţele antimicrobiene din rădăcini să fie aceleaşi, sau derivaţi de ai lor.

În 1977, aceiaşi autori japonezi, au izolat şi derivaţii lignanici C, D şi E.

Rădăcina de brusture mai conţine principii hormonale şi fitohemaglutinante (T. Kimura, 1976; H. Yoshida şi col., 1977), pe cînd frunzele conţin sescviterpena lactonică arctiopicrina, cu acţiune antibacteriană şi antifungică. (Fig. 268).

Acţiune şi întrebuinţări. Prezintă acţiune diuretică şi sudorifică, fapt pentru care este utilizată în tratamentul meladiilor renale şi cutanate. I se mai atribuie o acţiune de stimulare a funcţiilor hepato-biliare. Cît despre acţiunea hipoglicemiantă, destul de slabă de altfel, se consideră a se datora prezenţei vitaminelor din complexul B (Benigni, Capra, Cattorini, 1962).

Acţiunea antitumorală este posibil a se datora arctiogenolului, agliconul arctiozidei.

Este mult utilizată în medicina tradiţională, îndeosebi ca diuretic şi vulnerar.

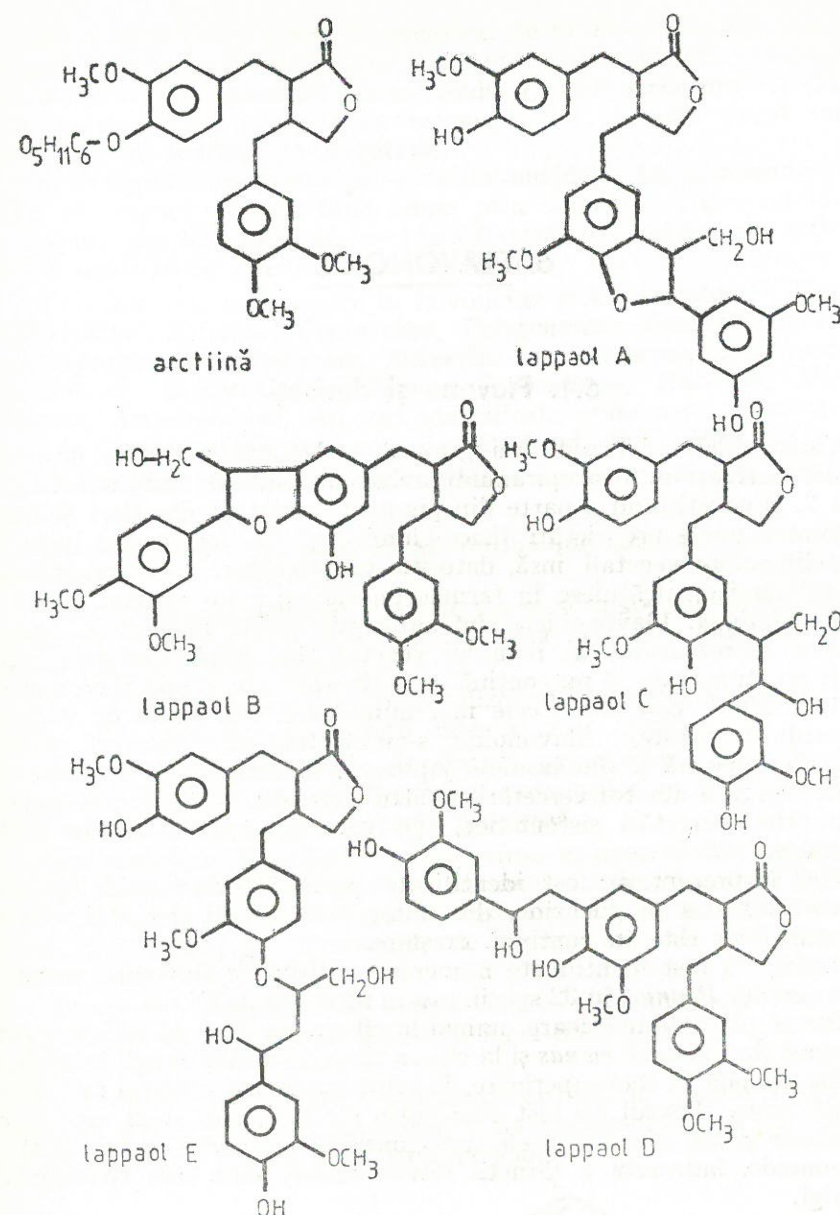


Fig. 268 — Structurile compuşilor lignanici din *Arctium lappa*

Bibliografie

1. GRIGORESCU EM., CIULEI I., STĂNESCU U. — Index fitoterapeutic, Ed. Medicală, Bucureşti, 1986.
2. POPESCU H. — Resurse medicinale în flora României, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1984.

6. FLAVONOIDE

6.1. Flavone şi derivaţi

Flavonoidele reprezintă un grup de substanţe naturale, de origine vegetală, derivaţi ai benzopiranului avînd un radical fenil, substituit în poziţia 2, şi constituind o parte din pigmenţii coloraţi din flori şi fructe.

Pentru unele proprietăţi fizico-chimice şi fiziologice sînt incluse în clasa polifenolilor vegetali, însă, datorită proprietăţilor specifice, îndeosebi farmacodinamice, alcătuiesc în farmacognozie un grup aparte.

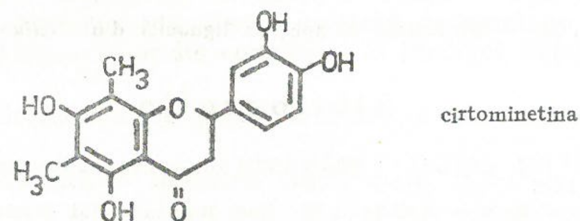
Răspîndirea. Flavonoidele sînt substanţe foarte răspîndite. Aproape nu există reprezentanţi ai regnului vegetal, din despărţămintele superioare ale acestuia, care să nu conţină constituenţi din grupa flavonoidelor. Deşi, la început, cercetările cele mai numeroase, din punct de vedere al conţinutului în substanţe flavonoide, s-au efectuat numai asupra plantelor din flora europeană şi din insulele japoneze, în ultimii ani se constată o extindere largă a acestor cercetări, pentru flora din toate zonele gobului. Se întreprind cercetări sistematice, pe zone geografice, sau pe unităţi taxonomice.

Pînă în prezent, au fost identificate peste 500 flavonoide naturale, existente mai ales ca glicozide, din numeroase familii şi specii vegetale, iar numărul lor este în continuă creştere.

Astfel, au fost identificate numeroase substanţe flavonice numai în speciile genului *Prunus*, în 32 specii, sau în 98 specii de *Citrus*.

Dintre plantele inferioare, numai la cîteva au fost idenificate astfel de compuşi (la *Chlamidomonas* şi la cîteva ciuperci dintre fungii imperfecţi).

Ele abundă în cele superioare, în criptogame vasculare şi mai ales la *Dicotiledonatae*. Muşchii au fost mai puţin studiaţi, sub acest aspect, însă pteridofitele şi mai ales filicineele sînt cunoscute de acum ca producătoare de flavonoide, îndeosebi a C-metil flavonoidelor, cum este cirtominetina din ferigi.



cirtominetina

Dacă se trece pe scara filogenetică, de la *Pteridofitae* la plantele cu seminţe, apar şi complicări ale structurii flavonoidelor, gimnospermele remarcîndu-se prin prezenţa biflavonoidelor. Prin structura lor deosebită unele flavonoide se prezintă ca taxonspecifice, folosite drept caractere biochimice în sistematica vegetală.

Şi în regnul animal sînt prezente flavonoidele, dar se consideră că ele provin din regnul vegetal, fiind aduse prin alimentaţie. Cvercetolul, ca şi alte flavone sau flavonoli, au fost identificaţi în polenul de pe aripile fluturilor, în unele larve, dar mai ales în propolis.

Familiile cele mai bogate în falvonoide sînt: *Amentaceae, Urticaceae, Euphorbiaceae, Ericaeae, Compositae, Polygonaceae, Cariophylaceae, Cruciferae, Apocynaceae, Malvaceae, Sterculiaceae, Rubiaceae, Scrophulariaceae-Leguminosae, Rosaceae, Umbelliferae, Verbenaceae, Rutaceae, Myrtaceae, Iridaceae, Amarantaceae.* Au fost identificate numeroase substanţe flavonice şi la *Cactaceae* (Burret şi col., J. Nat. Prod. 45(6), 1982, 687).

O aceiaşi substanţă se poate întîlni la mai multe familii, sau poate fi specifică unei singure specii.

La rîndul său, o plantă poate să conţină una sau mai multe substanţe flavonoide.

Toate organele, dar mai ales cele tinere şi în special epidermele, frunzele tinere, mugurii, bobocii sau florile abia deschise, sînt mai bogate în flavone (R .K. Aliev, 1964).

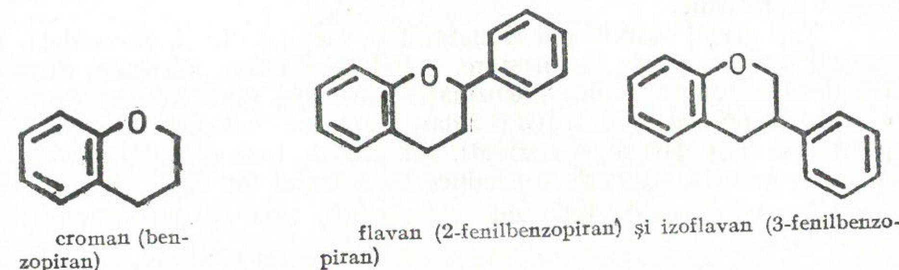
În celule ele se găsesc de obicei dizolvate în sucul vacuolar, iar prin uscare, sînt adsorbite pe pereţii membranei celulare.

Biogeneza. La capitolul ,,Biosinteza principiilor active în plantele medicinale", la subcapitolul ,,Biosinteza compuşilor cu structură falvonoidică" a fost tratată pe larg această problemă.

Mai amintim că cercetările întreprinse în această direcţie au pus în evidenţă mecanismele de acţiune şi sistemele enzimatice, verificate la un număr mai mare de specii vegetale, ceea ce face ca această cale de biosinteză a substanţelor flavonoide să fie una din cele mai bine puse la punct.

Structura. Caracteristica structurală a flavonoidelor, aşa cum s-a văzut, constă în prezenţa în molecula lor a nucleului benzopiranic substituit.

Benzopiranul (cromanul) substituit cu fenil în poziţia 2 (flavan) se găseşte în structura marii majorităţi a flavonoidelor. Dacă substituţia se face în 3, ea va genera seria izoflavonelor.



croman (benzopiran) flavan (2-fenilbenzopiran) şi izoflavan (3-fenilbenzopiran)

Între diferiţii compuşi care alcătuiesc grupa flavonoidelor există o legătură structurală strînsă, deosebirile între ei fiind în funcţie de gradul de oxidare al ciclului piranic. Fiecare grad de oxidare generează o serie de compuşi flavonici.

Considerînd ca precursori ai flavonoidelor calconele (vezi schema de biosinteză), se pot reprezenta diferiţii compuşi flavonoidici, capi de serie, după gradul diferit de oxidare al ciclului piranic, într-o schemă care să evidenţieze interrelaţiile dintre aceşti compuşi (vezi figura 269).

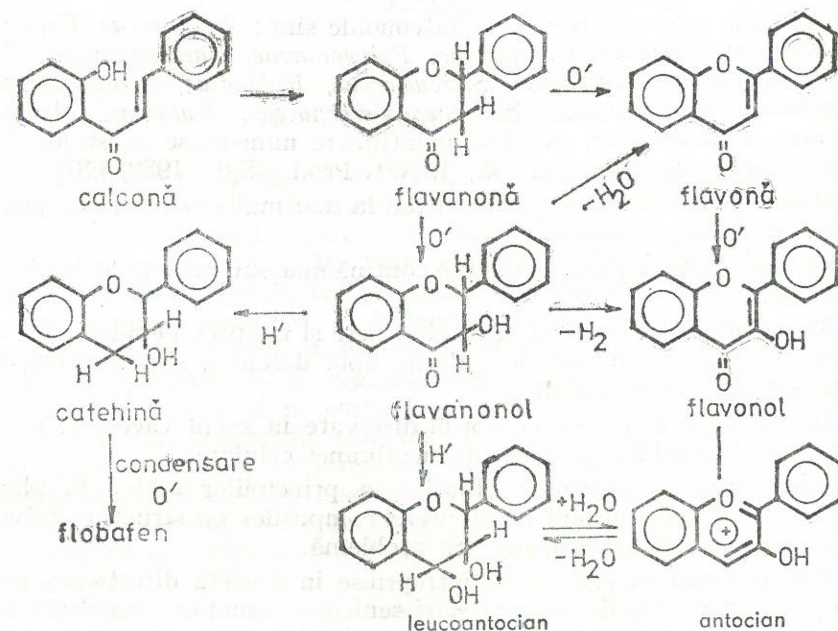


Fig. 269 — Interacţiile dintre compuşii flavonici în funcţie de gradul de oxidare al ciclului piranic

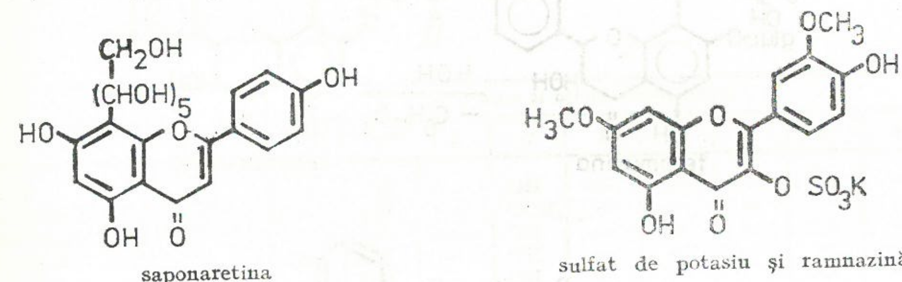
Aproape toate flavonoidele au substituiţi oxidrili în poziţiile 5 şi 7, cu caracter de oxidrili alcoolici şi care îşi justifică prezenţa prin originea lor biogenetică, din radicalii CO ai acetilcoenzimei A. Cele mai multe dintre combinaţii posedă un oxidril în poziţia 3, provenit din acidul fosfo-enol-piruvic şi care este dotat cu unele proprietăţi speciale. De asemenea, mai pot exista un număr variabil de oxidrili fenolici, grefaţi pe nucleul fenilic substituit.

Toţi aceşti oxidrili pot fi metoxilaţi, iar unii din ei, glicozidaţi. De la acelaşi compus poate lua naştere, astfel, mai multe glicozide, după poziţia şi numărul oxidrililor glicozidaţi, sau după numărul şi natura ozelor cuplate la acelaşi oxidril. Glicozidarea are loc îndeosebi la oxidrilul din poziţia 3, dar pot fi glicozidaţi, tot atît de bine şi ceilalţi oxidrili. Cel mai rar, această legătură se produce la oxidrilul din 5.

Aceste glicozide (glicozide adevărate), mai poartă denumirea de 0-glicozide.

Dacă în poziţia 3 nu există substituit un oxidril, atunci glicozidarea are loc în poziţia 7, de predilecţie, sau la unul din oxidrilii fenilului, substituit în 2. Cel mai frecvent în poziţia 4'. Glicozidările laoxidrilul din 5 sînt foarte rare. Există unele substanţe flavonice care nu au nici un substituent în ciclul fenilic de la C_2, aşa cum sînt crizolul şi tectocrizolul. Astfel de substanţe le găsim mai frecvent în materii rezinoase sau puternic lipofile (propolis, rezine, material cuticular sau suberos).

Au fost descoperite însă o serie de flavonozide a căror hidroliză a fost greu de efectuat, în condiţiile de lucru obişnuite pentru hidroliza glicozidelor, în general. La o analiză mai atentă, s-a dovedit că legătura dintre oză şi aglicon era stabilită între atomii de carbon, deci nu era o legătură, de eter. O astfel de legătură a fost denumită legătură glicozilică, iar combinaţiile respective, C-glicozide (vezi capitolul heterozide, L. Hörhammere 1962). Exemplu saponaretina din frunzele de *Saponaria officinalis*.

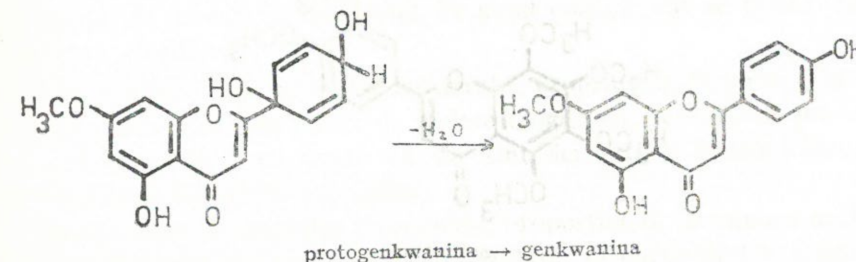


Oxidrilul din 3, la care se face de regulă glicozidarea, poate fi la rîndul său esterificat chiar cu un acid anorganic, ca acidul sulfuric, întîlnit în structura bisulfatului de potasiu şi ramnazină, din *Herba Polygonii hydropiperis*.

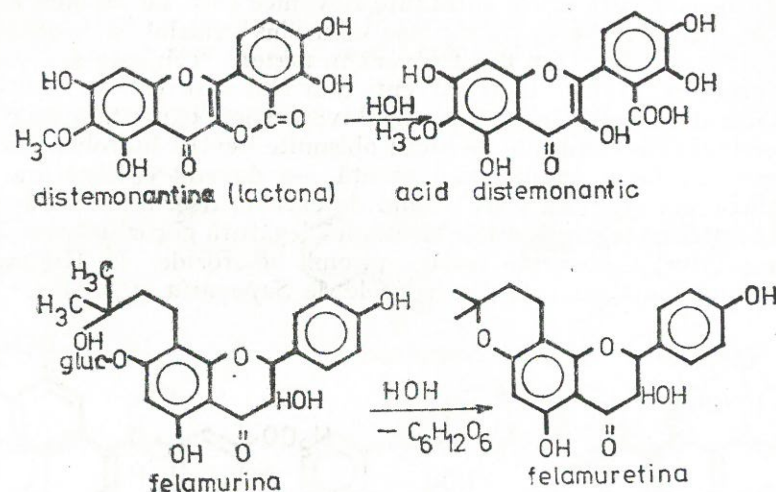
Complicări ale nucleului flavonoidic se pot produce şi prin lactonizarea sau prin eterificarea a doi oxidrili de pe acelaşi moleculă, conducînd la structuri ca cele ale distemonantinei, din *Distemonanthus benthamianus* sau a felamuretinei, din *Felodendron amurense*.

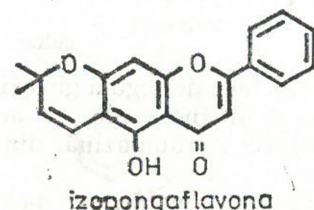
Dacă felamuretina este o 7,8-piranoflavonă, se cunosc în prezent şi 6,7-pirano-flavone, aşa cum este izopongoflavona, izolată din specii de *Tephrosia* (Camel şi col., 1980).

Un nou tip de structură flavonoidică naturală a fost pusă în evidenţă în 1980 de Hauteville M., Chopin J. şi Schüler L., cînd din tulpinile fertili ale cozii calului *(Equisetum arvense)* au izolat glicozida protogenkwanine-Aceasta [2-(4-β-D-glucoziloxi-1-hidroxi-2,5-ciclohexadienil)-5-hidroxi-7-me.



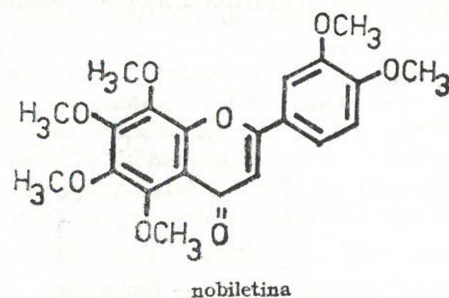
toxi-cromena], ca şi agliconul său, genkwanina, conţin grefat la C_1 al ciclului fenilic substituit, un oxidril angular foarte caracteristic. Acesta se poate elimina sub forma unei molecule de apă pentru a trece în genkwanină (P. W. Austin, T. R. Seshadri, M. S. Sood, 1969).





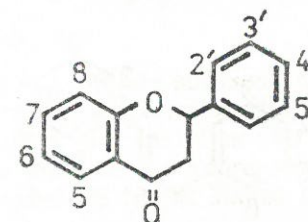
Fi . 270 — Tipur de flavone cu nuclee obţinute prin lactonizare sau esterificare

În ultimii ani, din unele fracţiuni lipoidice ale plantelor, ca ı leiul volatil din glandele pericarpului citricelor, din uleiul seminţelor speciilor de *Vitex*, sau din ceara epidermică de pe frunzele speciilor de *Eucalyptus*, au fost izolate flavonoide cu caracter foarte lipofil. Aceste proprietăţi se datoresc, îndeosebi, metoxilării avansate a oxidrililor, ca în cazul nobiletinei din *Citrus nobilis*.



Pentru a ilustra şi mai bine structura flavonelor, cu o răspîndire mai largă în regnul vegetal, redăm în tabelul 36 un număr de agliconi clasificaţi după numărul şi natura substituenţilor grefaţi pe nucleul 2-fenilbenzopiranic.

TABELUL 36



Denumirea	Poziţia şi natura substituenţilor								
	3	5	6	7	8	2′	3′	4′	5′
Crizol	—	OH	—	OH	—	—	—	—	—
Tectocrizol	—	OH	—	OCH_3	—	—	—	—	—
Garbanzol	—	—	—	OH	—	—	—	OH	—
Galangina	OH	OH	—	OH	—	—	—	—	—
Apigenol	—	OH	—	OH	—	—	—	OH	—
Wogonina	—	OH	—	OH	OCH_3	—	—	—	—
Linarigenol	—	OH	—	OH	—	—	—	OCH_3	—
Kempferol	OH	OH	—	OH	—	—	—	OH	—
Fizetina	OH	—	—	OH	—	—	OH	OH	—
Luteolina	—	OH	—	OH	—	—	OH	OH	—
Diosmetina	—	OH	—	OH	—	—	OH	OCH_3	—
Ramnocitrina	OH	OH	—	OCH_3	—	=	—	OH	—
Scutelarina	—	OH	OH	OH	—	—	—	OH	—
Cvercetol	OH	OH	—	OH	—	—	OH	OH	—
Morina	OH	OH	—	OH	—	OH	—	OH	—
Robinetina	OH	—	—	OH	—	—	OH	OH	OH
Ramnetol	OH	OH	—	OCH_3	—	—	OH	OH	—
Izoramnetol	OH	OH	—	OH	—	—	OCH_3	OH	—
Ramnazina	OH	OH	—	OCH_3	—	—	OCH_3	OH	—
Cvercetagetina	OH	OH	OH	OH	—	—	OH	OH	—
Miricetrol	OH	OH	—	OH	=	—	OH	OH	OH

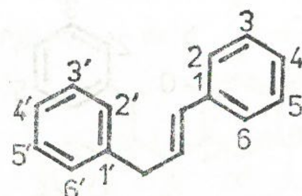
Clasificare. Flavonoidele se subîmpart în mai multe serii de compuşi după gradul de oxidare al moleculei. Pe acest considerent se poate întocmi următoarea clasificare :

1. *Calconele.* Deşi nu sînt considerate, propriu-zis, flavone, sau chiar flavonoide, deoarece, din punct de vedere biogenetic, reprezintă precursorii direcţi ai flavonelor, cu toate că nu sînt derivaţi ai benzopiranului, le vom considera la acest subcapitol.

Comparativ cu celelalte flavonoide, proporţional, se cunosc mult mai multe calcone, atît ca atare cît şi glicozidate. O parte dintre acestea au

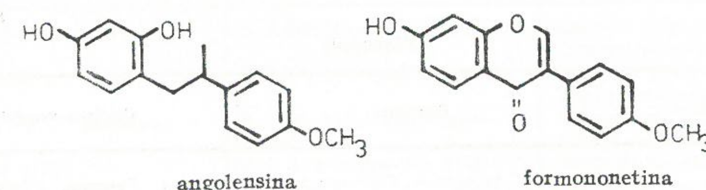
dubla legătură din catena propionică hidrogenată (dihidro-calconele). În tabelul 37 sînt redate cîteva din cele mai cunoscute calcone şi calconheterozide, ca şi cîteva dihidro-calcone.

TABELUL 37



Calcona	Specia	Calcona	Specia
Narigin-calcona (4'-neohesperidozida)		Cartamina 2', 3', 4', 4-tetrahidroxi-6'-ceto-calcona	*Carthamus tinctorius*
4'-glucozida ; 4'-glucozil-glucozida ; 4'-glucozil-glucozid-4-glucozida ; 4,4'-diglucozida-izolicviritigenolului	*Ulex europaeus*	Okanina (2',3',4',3,4-pentahidroxica colna)	
		Pedicina (2',4',5'-trimetoxi-3',6'-dihidroxi-calcona	*Didymocarpus*
Izolicviritigenol (2',4,4'-trihidroxi-calcona)	*Glycyrrhlza glabra*	Salipurpozida (Floripurpozida) (2',4',4-trihidroxi-6'-glicoziloxi-calcona)	*Salix sp.*
Buteina (2',4',3,4-tetrahidroxi-calcona	*Butea frondosa*	Izosalipurpozida (4',6',4-trihidroxi-2'-glucozida-calconei)	*Salix sp.* *Helichrysum*
Cartamona (3',6'-diceto-4,4'-dihidroxi-2'-glucozil-calcona)	*Carthamus tinctorius*		
Xantohumol (2',4',4-trihidroxi-3'-dimetil-alil-6'-metoxi-calcona	*Humulus* *Sophora*		
		Soforadina (2',4',4-trihidroxi-3',3,5-tri(γ,γ-dimetil-alil-calcona)	*Sophora sp.*
Dihidrocalcone			
Floretina (2',4',6',4-tetrahidroxi-dihidro-calcona)	*Malus sp.*	4'-Glucozil-floretina	*Malus trilobata*
		Asebogenina (2',6',4-trihidroxi-4'-metoxi-dihidrocalcona)	*Smilax glycyphylla*
Florizina (2'-glucozil-floretina)	*Malus sp.*		

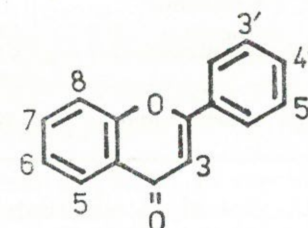
Ca o curiozitate redăm, mai jos, structura angolensinei. Aceasta, conform alcătuirii sale structurale, poate fi considerată calcona unei izoflavone corespunzătoare formononetinei.



angolensina formononetina

2. *Flavanonele*. Sînt flavonoide suficient de răspîndite în regnul vegetal, îndeosebi prin prisma cercetărilor din ultimii ani. Se găsesc în natură atît ca agliconi liberi, dar mai ales sub formă glicozidată. În cele ce urmează redăm cîteva din cele mai reprezentative flavanone, cunoscute şi utilizate în prezent: tabel 38 (după Bohm B.A., 1975).

TABELUL 38



Denumirea	Structura	Originea vegetală
Pinocembrina	5,7-dihidroxi-flavanona	*Pinus sp.*
Alpinetina	5-metoxi-7-hidroxi-	*Alnus, Alpinia, Eucalyptus, Piper*
Dihidrowogonina	5,7-dihidroxi-8-metoxi-	*Prunus avium*
Strobopinina	5,7-dihidroxi-6-metil-	*Pinus sp.*
Glabranina	5,7-dihidroxi-8-prenil-	*Glycyrrhiza glabra*
Licviritigenol	7,4'-dihidroxi-	*Glycyrrhiza, Cicer, Dalbergia*
Bavachina	7,4'-dihidroxi-6-prenil-	*Psoralea*
Butina	7, 3', 4'-trihidroxi-	*Butea, Mangifera, Acacia*
Eriodictiol	5, 7, 3', 4'-tetrahidroxi-	*Prunus, Eriodictyon, Dahlia, Lespedeza, Sedum*
Hesperitol	5, 7, 3'-trihidroxi-4'-metoxi-	*Citrus sp.*
Verecundina	Pinocembrin-5-glucozida	*Prunus sp.*
Licviritozida	Licviritigenol-4'-glucozida	*Glycyrrhiza sp.*
Naringina	Naringenol-7-neohesperidozida	*Citrus, Centaurea*
Izosakuranina	Izosakiranetina-7-rutinozida	*Prunus sp.*
Sakuranina	Sakuranetin-5-glucozida	*Prunus sp.*
Izocartamina	5, 6, 7, 4'-tetrahidroxi-3-glucozil-flavanona	*Carthamus tinctorius*
Hesperidozida	Hesperitol-7-rutinozida	*Citrus, Xanthoxylum*

3. *Flavanonoli*. Sînt derivaţii 3-hidroxilaţi ai flavanonelor, compuşi, de fapt, mai răspîndiţi decît flavanonele ca atare şi la a căror biosinteză

concură hidroxi-fenil-propionil-CoA. În tabelul 39 sînt redate un număr de exemple de flavanonoli mai cunoscuţi.

TABELUL 39

Flavonoli

Denumirea	Structura	Originea vegetală
Pindsanksina	3, 5, 7-trihidroxi-flavanona-	*Pinus, Prunus, Platanus, Tilia*
Strobobanksina	3, 5, 7-trihidroxi-6-metil-	*Pinus sp.*
Alpinona	3, 5-dihidroxi-7-metoxi-	*Pinus, Alpinia*
Garbanzol	3, 7, 4′-trihidroxi-	*Capsella, Cicer*
Dihidrokempferol (Aromadendrina)	3, 5, 7, 4′-tetrahidroxi-	*Afzelia, Eucalyptus, Citrus, Morus, Prunus, Rhododendron, Tilia*
7-Metoxi-aromadendrina	trans	*Eucalyptus, Eupatorium, Populus, Prunus*
7-Metoxi-aromandendrina	cis	*Glycyrrhiza*
Fustina (Dihidrofizetina)	3, 7, 3′, 4′-tetrahidroxi-	*Acacia, Gleditschia, Rhus Platanus, Tilia*
Dihidrocvercetol (Taxifolina, Distilina)	3, 5, 7, 3′, 4′-pentahidroxi-	*Cytisus, Eucalyptus, Liquidambar, Prunus, Rhus*
Dihidrocvercetol	-7,3′- sau 7, 4′-dimetoxi	*Artemisia, Eupatorium*
Dihidrorobinetina	3, 7, 3′, 4′, 5′-pentahidroxi-	*Robinia, Gleditschia, Mimosa*

4. *Flavone.* Reprezintă prototipul substanţelor flavonoide, ca derivaţi ai 2-fenil-benzopiranului, cu o dublă legătură în poziţia 2—3. Relativ sînt puţine flavone cunoscute, ca atare, sub formă de agliconi liberi. Cele mai multe se găsesc sub formă glicozidată. Neexistînd oxidrilul din poziţia 3, glicozidarea se produce, de preferinţă, în poziţia 7 cel mai frecvent şi adesea în poziţia 4′ sau 3′, cînd la acest ultim carbon există un oxidril disponibil. În poziţia 5, glicozidarea se poate produce dar foarte rar.

Un număr de agliconi flavonici, mai bine cunoscuţi, sînt redaţi în tabelul 40, dar au figurat, parte din ei, şi în tabelul 1.

TABELUL 40

Flavone (după Venkataraman)

Denumirea	Structura	Originea vegetală
Primuletina	5-hidroxi-flavona	*Primula imperialis*
2′-Hidroxi-flavona		*Primula farina*
5-Hidroxi-6-metoxiflavona		*Primula sinensis, P. acaulis*
7, 4′-dihidroxi-flavona (Gl)		*Trifolium repens* *Medicago sativa*
3′, 4′-Dihidroxiflavona (Gl)		*Primula sp.*
Acacetol (Gl)	5, 7-dihidroxi-4′-metoxi-	*Robinia pseudacacia*
Baicaleina (Gl)	5, 6, 7-trihidroxi-	*Scutellaria, Plantago major*
7, 3′, 4′-trihidroxi-flavona (Gl)		*Trifolium, Medicago*
5, 8,2′-Trihidroxi-flavona		*Primula sp.*
Scutelareina (Gl)	5, 6, 7, 4′-tetrahidroxi-	*Scutellaria sp.*
Hispidulina (Dinatina)	5, 7, 4′-trihidroxi-6-metoxi	*Ambrosia, Digitalis lanata*

Denumirea	Structura	Originea vegetală
Pectolinarigenina (Gl)	5, 7-dihidroxi-6 4′-dimetoxi	*Linaria vulgaris* *Cirsium oleraceum*
Tricetina (Gl)	5, 7, 3′, 4′, 5′-pentahidroxi-	*Lathyrus pratensis, Thuja occidentalis*
Nepetina (Gl) (Eupafolina)	5, 7, 3′, 4′-tetrahidroxi-6-metoxi-	*Rosmarinus officinalis, Nepeta*
Jaceozidina (Gl)	5, 7, 4′-trihidroxi-6, 3′-dimetoxi-	*Digitalis lanata, Centaurea jacea*
Cirziliol (Gl)	5, 3′, 4′-trihidroxi-6, 7-dimetoxi-	*Salvia officinalis, Cirsium lineare*
Cirzilineol (Gl)	5, 4′-dihidroxi-6, 7, 3′-trimetoxi-	*Cirsium, Artemisia herba alba*
Sinenzetina	5, 6, 7-3′, 4′-pentametoxi-	*Citrus sinensis, C. aurantium*
Hipolaetina (Gl)	5, 7, 8, 3′, 4′-pentahidroxi-	*Hypolaena fastigiata, Juniperus macropoda, Onopordon acanthium, O. montana*
Onopordina	5, 7, 3′, 4′-tetrahidroxi-8-metoxi-	*Onopordon acanthium*
Tangeretina (Ponkanetina)	5, 6, 7, 8, 4′-pentametoxi-	*Citrus sp.*
Nobiletina	5, 6, 7, 8, 3′, 4′-hexametoxi-	*Citrus sp.*

Flavonele notate cu (Gl) se găsesc în natură atît în stare liberă cît şi glicozidată.

5. *Flavonoli.* Cei mai răspîndiţi în speciile vegetale sînt flavonolii, cu alte cuvinte 3-hidroxi-flavonele. În tabelul 41 redăm, de asemenea, cîtiva dintre cei mai cunoscuţi flavonoli.

TABELUL 41

Lista unor flavonoli mai cunoscuţi

Denumirea	Structura	Originea vegetală
Galangina	3, 5, 7-trihidroxiflavona	*Alpinia officinarum*
5, 7, 4′-Trihidroxi-3-metoxiflavona		*Centaurea sp., Populus nigra, Aesculus, hippocastanum, Cirsium*
Ramnocitrina	3, 5, 4′-trihidroxi-7-metoxi-	*Rhamnus carthartica, R. frangula, Aesculus hippocastanum*
Kempferida	3, 5, 7-trihidroxi-4′-metoxi-	*Alpinia off., Prunus sp., Gossypium sp., Betula*
Ermanina	5, 7-dihidroxi-3, 4′-dimetoxi- 3, 5-dihidroxi-7, 4′-dimetoxi-	*Betula, Aesculus hipp.*
Cvercetol	3, 5, 7, 3′, 4′-pentahidroxi-	foarte răspîndit
Pinocvercetol	3, 5, 7, 3′, 4′-pentahidroxi-6-metil	*Pinus sp., Nicotina tabacum*
Ramnetol	3, 5, 3′, 4′-tetrahidroxi-7-metoxi-	*Rhamnus cathartica, R. frangula, Peumus boldus, Eugenia caryophyllata, Populus nigra, Thalictrum*
Izoramnetol	3, 5, 7, 4′-tetrahidroxi-3′-metoxi-	foarte răspîndit

Atît flavonele cît şi flavonolii glicozidaţi, mai poartă denumirea generală de flavonozide.

6. *Catehinele.* Vor fi tratate la capitolul taninuri.

7. *Terpenil-flavonoidele.* Între substanțele flavonoide, au fost identificate în plante combinații lipofile care s-au dovedit a fi substituite cu catene de 5 atomi de carbon, provenite din unități biogenetice hemiterpenice. Această structură conferă substanțelor respective proprietăți puternic lipofile, ceea ce face ca să fie localizate, de obicei, în depozitele lipoidice ale plantelor. Din această cauză se întîlnesc mai mult ca agliconi și foarte rar glicozidate. Exemple de astfel de substanțe sînt menționate în tabelul 42.

TABELUL 42

Exemple de terpenil-flavonoide

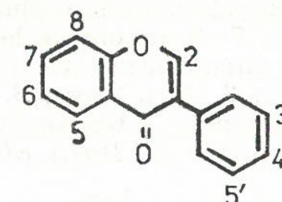
Denumirea	Structura	Originea vegetală
3, 5, 7, 4′-Tetrahidroxi-8-prenil-flavona		*Sophora augustifolia*
Nor-icaritina	3, 5, 7, 4′-tetrahidroxi-8-(3-hidroxi-izopentenil)-	*Phyllodendron sp.*
Izo-anhidroicaritina	3, 5, 4′-trihidroxi-7-metoxi-8-prenil-	*Sophora angustifolia*
Icaritina	3, 5, 7-trihidroxi-4′-metoxi-8-(3-hidroxi-izopentenil)-	*Epimedium mecranthum*
3, 7, 4′-Trihidroxi-8-(3-hidroxi-izopentenil)-		*Phellodendron amurense*
Naringenol-4′-(γ, γ-dimetil-alileter)-		*Selinum vaginatum*
Izoxantohumol	7, 4′-dihidroxi-5-metoxi-8-izoprenil-flavona	*Sophora sp.*
Izobavachina	7, 4′-dihidroxi-8-prenil-flavanona	*Psoralea sp.*
Artocarpina	5, 2′, 4′-trihidroxi-7-metoxi-3, 6-bis-(dimetilalil)-flavanona	*Arthocarpus integrifolia*

(dnpă Gottlieb O,R,)

8. *Izoflavonele.* Spre deosebire de toate celelalte flavonoide, izoflavonele sînt derivați ai 3-fenilbenzopiranului, ceea ce le păstrează în domeniul flavonoidelor ca proprietăți generale, dar au și proprietăți specifice lor. Datorită poziției nucleului fenilic substituit ele pot conduce ușor la închiderea unor noi cicluri, fie pironice în poziția 2—3, fie în poziția 7—8, unde complicarea structurii poate fi încă mai accentuată. În cele ce urmează, prezentăm cîteva exemple de izoflavone precum și produșii lor de complicare a structurii cu apariția unor noi grupuri de substanțe naturale, care devin din zi în zi mai interesante prin proprietățile lor biologice (vezi tabelul 43).

9. *Pterocarpanii* sînt produși de ciclizare ai izoflavonelor în care între C_6, al nucleului fenilic substituit și gruparea cetonică de la C_4 a ciclului piranic, se închide un nou ciclu furanic. Sînt cunoscuți în natură, îndeosebi ca fitoalexine (vezi proprietățile biologice ale izoflavonelor) (tabelul 44) (D. R. Perrin și col., 1972; R. S. Burden și col., 1972).

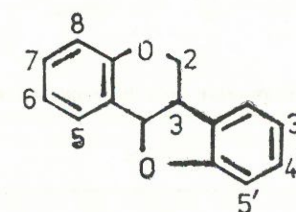
TABELUL 43



Denumirea	Structura	Originea vegetală
Daidzeina	7, 4′-dihidroxiizoflavona	*Soja hispida*
Daidzina	7-glucozidadaidzeinei	*Soja hispida*
Formononetina (Biochanina B)	7-hidroxi-4′-metoxi-	*Trifolium subterraneum, T. pratense, Cicer arietinum*
Genisteina (Izogenisteina)	5, 7, 4′-trihidroxi-	*Genista tinctoria, Trifolium subteraneum, T. campestre, T. pratense, T. globosum*
Genistina	7-glucozidagenisteinei	ass. genisteină
Ononina	formononetin-7-glucozida	*Ononis spinosa*
Soforicozida	genistein-4′-glucozida	*Sophora japonica*
Soforabiozida	genistein-4′-soforobiozida	*Sophora japonica*
Olmelina	5, 7-dihidroxi-4′-metoxi-	*Gleditschia triacanthos*
Irigenol	5, 7, 3′-trihidroxi-6, 4′, 5′-trimetoxi-	
Iridinozida	7-glucozida-irigenolului	*Iris florentina, I. germanica, I. pallida*

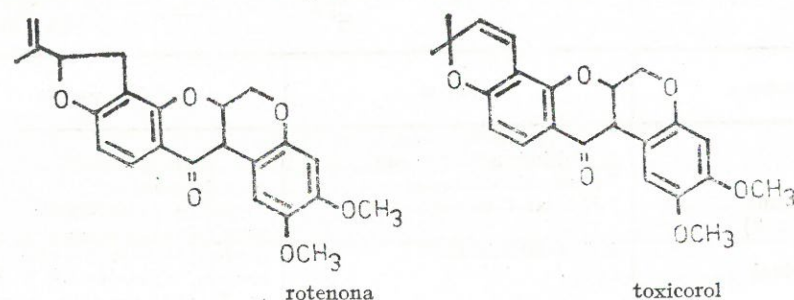
(după Wong E.)

TABELUL 44



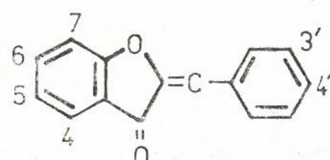
Denumirea	Structura	Originea vegetală
Pizatina	3-hidroxi-7-metoxi-3′, 4′-metilendioxi-pterocarpanul	Fasole infestată cu fungi
Fazeolidina	7, 4′-dihidroxi-5′-prenil-	idem
Fazeolina	7-hidroxi-4′, 5′-(dimetil-4,5-en)-piran-	idem
6a-Hidroxi-Fazeolina	3, 7-dihidroxi-4′, 5′-(dimetil-4,5-en)-piran-	*Soja hispida*
Maackiaina	7-hidroxi-3′, 4′-metilendioxi-	
Medicarpina	7-hidroxi-4′-metoxi-	

10. *Rotenoide.* Un tip deosebit de izoflavone, cu structuri mult mai complicate, îl reprezintă rotenoidele. Acestea sînt izoflavone cu un ciclu furanic sau piranic în poziţia 7—8, de origine hemiterpenică şi care mai închid încă un al doilea ciclu piranic între nucleul benzopiranic (flavanic) şi fenilul substituit, din poziţia 3 (J. A. Moore, S. Eng, 1956). Ca exemple, reprezentăm structurile rotenonei şi toxicorolului, substanţe cu acţiune antihelmintică, izolate din speciile de *Derris elliptica* şi *D. malaccensis.*



11. *Aurone.* Aşa cum s-a arătat la capitolul privind „Biosinteza principiilor active", aceste substanţe sînt derivaţi ai benzal-cumaranonei şi reprezintă o parte din pigmenţii, de culoare galben aurie, ai florilor. Se caracterizează prin structura lor de benzo-furani, spre deosebire de toate celelalte flavonoide, derivaţi de la benzo-piran. În tabelul 45 sînt trecute cîteva aurone din cele mai bine cunoscute.

TABELUL 45



Lista auronelor mai binecunoscute

Denumirea	Structura	Originea vegetală
Hispidol-glucozida	6-glucoziloxi-4'-hidroxi-aurona	*Glycine maxima*
Hispidol	6, 4'-dihidroxi-aurona	
Sulfuretina	6, 3', 4'-trihidroxi-	*Bidens, Rhus*
Aureuzidina	4, 6, 3', 4'-tetrahidroxi-	*Oxalis, Linaria*
Aureuzina	4, 3', 4'-trihidroxi-6-glucozida-	*Oxalis, Linaria*
Bracteina	6, 3', 4', 5'-tetrahidroxi-4-glucozida-	*Helichrysum bracteatum*

(după Marini Bettolo G.B. şi col., 1973)

12. *Antociani.* Deoarece aceste substanţe reprezintă compuşi caracteristici şi reprezentativi ai regnului vegetal, vor fi prezentaţi separat, la sfîrşitul capitolului „Flavonoide".

13. *Biflavonoide.* Un alt grup de flavonoide care, în ultimul timp, par a se afirma tot mai mult pe tărîm terapeutic, este cel al biflavonoidelor. În lucrările sale, Masquellier (1972) arăta importanţa fiziologică şi terapeutică a unor dimeri ai leucoantocianilor. De asemenea, un mare număr de biflavonoide cunoscute astăzi, reprezintă produşi de condensare ai leucoantocianilor cu catehinele, dar şi dimeri alcătuiţi din molecule flavonice sau flavone şi flavanone, care sînt din ce în ce mai numeros izolate din plante.

În ce priveşte formarea lor în celula vegetală, după Harborne (1967), se pare că se formează mai întîi cîteva tipuri (α, β, γ, δ) de carbocationi ai unor calcone, acestea se condensează cîte două pentru formarea dimerilor, şi abia apoi are lo închiderea ciclului benzopiranic, conform schemei alăturate din fig. 271. (după Geiger H. şi col.).

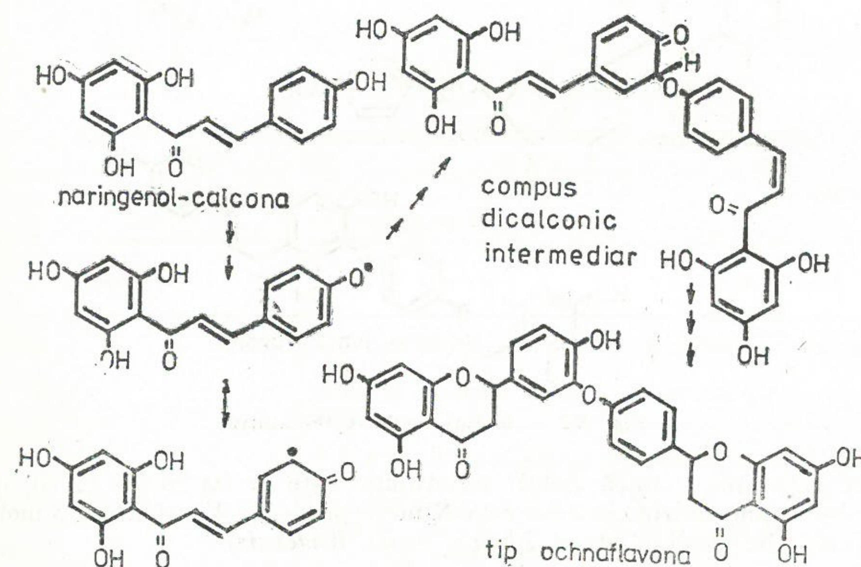


Fig. 271 — Schema formării bioflavonoidelor

În ce privesc poziţiile de legare ale celor două molecule flavonice, acestea se pot condensa în mod foarte diferit şi anume din poziţiile 3, 6, 8, 3', 4', 5', 6'. În cele ce urmează prezentăm cîteva structuri biflavonoidice, mai reprezentative (Fig. 272).

În prezent se cunosc mai multe biflavonoide în care toţi oxidrilii amentoflavonei sînt metoxilaţi, ca în diooflavonă.

14. *Alcaloizi flavonici.* Nu de mult, în anul 1965, Johns şi colaboratorii săi, au raportat despre izolarea primilor alcaloizi flavonici din specia *Ficus pantoniana.* Această descoperire a făcut legătura între două grupe total diferite de principii active, produşi chimici cu structură flavonică şi azot în molecula lor, nefiind obţinuţi pînă în acel moment decît numai prin sinteză (B. Anzaneyulu, T. R. Govindachari, 1969). De fapt, ficina, unul dintre aceşti alcaloizi, este un produs de condensare al crizolului

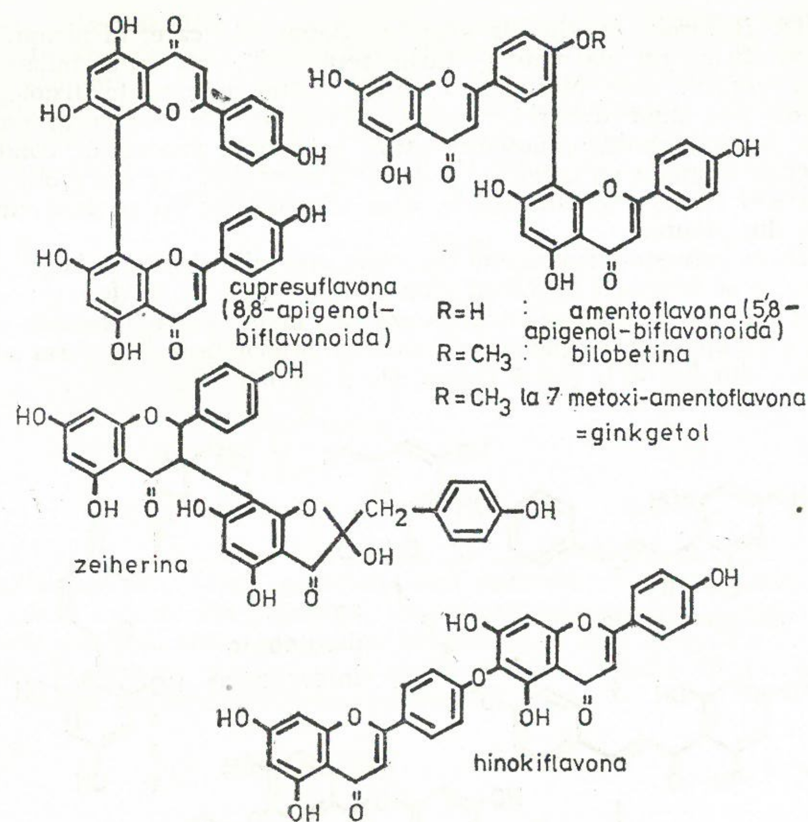
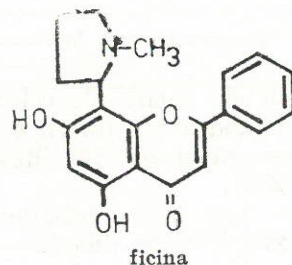


Fig. 272 — Bioflavonoide reprezentative

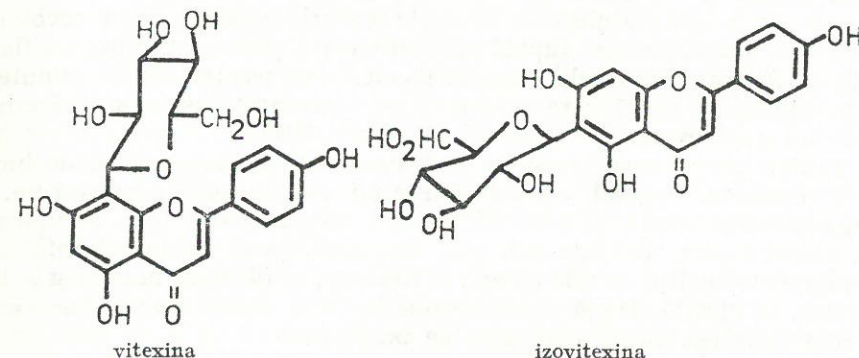
cu N-metilpirolul. Dacă ciclul N-metilpirol este grefat în poziţia 6, compusul se numeşte izoficina, iar 8-(α-N-metil-pirol)-5,7,4'-trihidroxi-6-metoxi-flavona, filospandina (de la *Phyllosphadix iwatensis*).



ficina

15. *C-glicozide flavonice.* Deoarece, la prelucrarea materialului vegetal, pentru izolarea, identificarea şi caracterizarea C-glicozidelor, se impun operaţii în plus, acestea sînt adesea considerate ca o grupă de flavonoide aparte. Problema acestui tip de substanţe a fost clarificată definitiv după 1964, cînd Horowitz şi Gentili au stabilit condiţiile pentru determinarea structurilor vitexinei şi izovitexinei, cu ajutorul RNM. Acest lucru a fost

cu atît mai preţios, cu cît scindarea şi identificarea restului glicozilic este foarte dificilă (14). În urma lucrărilor autorilor amintiţi mai sus, s-a stabilit că vitexina, izovitexina, neovitexina şi izoneovitexina sînt izomeri rotaţionali ai 8-C-β-D- şi 8-C-α-D-glucopiranozil-apigeninei, după cum seria izo sînt izomeri optici ai 6-C-β-D- şi 6-C-α-D-glucopiranozil-apigeninei.



vitexina — izovitexina

Şi din această serie prezentăm în tabelul 46, cîteva exemple.

TABELUL 46

Exemple de C-flavonoide

Denumirea	Structura	Originea vegetală
Vitexina	5, 7, 4'-trihidroxi-8-glicozil-flavona	*Vitex, Saponaria, Crataegus*
Izovitexina (Saponaretina, Homovitexina)	izomerul 6-glucozil al vitexinei	*Saponaria sp.*
Scoparina	5, 7, 4'-trihidroxi-3'-metoxi-8-glicozil	*Sarothamnus scoparius*
Izoscoparina	izomerul 6-glicozil- al scoparinei	*Sarothamnus scoparius* *Potamogeton natans*
Swertizina (7-Metil-izovitexina)	6-C-β-D-glucopiranozil-genkwanina	*Swertia japonica*
Citozida	8-C-β-D-glicopiranozil-acacetol	*Cytisus laburnum*
Embinina	7, 4'-dimetoxiizovitexina	*Iris tectorum, I. germanica*
Swertiajaponina	7-metilhomoorientina	*Swertia japonica*
6-C-β-D-glucopiranozil-diosmetina		*Citrus limonum*
8-C-β-D-glucopiranozil-diosmetina		
Violantina	6-C-β-D-glucopiranozil-8-C-α-L-ramnopiranozil-apigenol	*Viola tricolor*
4'-O-Ramnozil-vitexina		*Crataegus oxyacantha*
4'-O-Ramnogluco-vitexina		
Aliarozida		*Alliaria officinalis*

Prepararea. Flavonoidele sînt, din punct de vedere chimic, destul de labile, din care cauză trebuiesc luate o serie de măsuri de precauţie în vederea obţinerii substanţelor originale şi nu a unor artefacte. Astfel, dacă

unele flavonoide îşi păstrează integritatea chimică, în timpul uscării adecvate a produselor vegetale respective, altele nu pot ajunge pînă la produsul uscat fără oxidarea şi distrugerea lor.

Datorită enzimelor celulare, unele flavonozide sînt hidrolizate în primele ore de la recoltarea produselor pînă la uscare. Din aceste motive, produsele trebuiesc stabilizate, în unele cazuri, imediat după recoltarea lor. Uneori, simpla uscare rapidă este suficientă pentru stabilizarea flavonozidelor. Alteori, produsele poaspăt recoltate se refluxează 30 minute în alcool concentrat, după care produsul este strecurat, uscat şi pulverizat, continuînd apoi extracţia cu alcool (R. Paris, 1953).

Pentru prepararea flavonelor se cunosc mai multe procedee de lucru.

1. Produsul vegetal, adus la un grad convenabil de mărunţire, se extrage la refluxul cu alcool de 96° şi, din colaturile obţinute, se îndepărtează alcoolul prin distilare sub vid. Reziduul, care conţine clorofilă, rezine, pigmenţi lipofili, se reia cu apă la fierbere, se filtrează la cald şi se lasă în repaos, la gheaţă. După acest repaus la rece, uneori foarte îndelungat, se depun flavonele brute care apoi se purifică.

2. Se face o extracţie cu alcool de 80°, extractele alcoolice se concentrează la un anumit volum şi se tratează cu soluţie de acetat bazic de plumb. Precipitatul plumbic, filtrat, se suspendă în alcool şi se descompune cu hidrogen sulfurat, prin barbotare. Precipitatul de sulfură de plumb se filtrează, alcoolul se îndepărtează prin distilare, sub presiune redusă, iar reziduul se purifică.

3. Cînd în produsul ce se prelucrează se află o cantitate mare de glucide (fructe), după ce s-a efectuat extracţia cu alcool, acesta se îndepărtează prin distilare sub presiune redusă, se diluează cu apă şi se supune fermentării, în prezenţa drojdiei de bere. Drojdia va fermenta glucidele, fără a hidroliza însă flavonozidele.

Se centrifughează pentru îndepărtarea ciupercii, iar soluţia se lasă să cristalizeze, la gheaţă.

4. Metode mai noi (L. Hörhammer, 1962), folosesc cromatografia pe coloană pentru purificarea, sau separarea diferiţilor componenţi flavonoidici. Drept absorbanţi, în coloană, se folosesc magnezolul (silicat acid de magneziu), pulberea de celuloză sau poliamidă, Sephadex LH-20, sau amestecuri din aceştia. Mai recent, se foloseşte pe scară tot mai largă, cromatografia pe strat gros de 2 mm, din suporturile menţionate.

5. Pentru o fracţionare mai uşoară cu ajutorul metodelor cromatografice, extractul alcoolic din care s-a îndepărtat solventul, se diluează în apă fierbinte, se lasă să se răcească la temperatura camerei, se filtrează de reziduul insolubil şi se extrage apoi, succesiv, cu eter de petrol, eter etilic, cloroform, acetat de etil, butanol. Fiecare solvent este îndepărtat prin distilare sub presiune redusă şi fiecare reziduu obţinut, se fracţionează prin metode cromatografice.

Oxidul de aluminiu nu este indicat pentru astfel de separări, deoarece flavonele se fixează ireversibil pe coloană, prin chelatare cu cationul aluminiu.

Proprietăţi fizico-chimice. Flavonele sînt substanţe solide, cristalizate, îndeosebi sub formă de agliconi. Sînt colorate în diverse nuanţe de galben, glicozidele fiind mai deschise la culoare.

Culoarea derivaţilor flavonici se datoreşte prezenţei grupărilor cromofore —C=C—C=. Gruparea hidroxilică din poziţia 3 contribuie la coloraţia galbenă, iar cele din poziţiile 3' şi 4', coloraţia galben închis. Dacă atît în poziţia 3, cît şi în 3' şi 4' se află grupări hidroxilice, se accentuează culoarea galbenă.

Flavonele sînt lipsite de gust şi de miros.

Flavonozidele sînt greu solubile în apă, iar agliconii sînt practic insolubili. Rutozidul se dizolvă 1 : 200 în apă fierbinte şi 1 : 10 000, în apă rece. Diferenţa de solubilitate la diverse temperaturi este folosită în scopuri preparative. Uneori este utilizată solubilitatea în eter etilic a agliconilor, pentru a-i separa de flavonozide.

Flavonele, glicozide sau agliconi, sînt solubile în alcool, acetonă, eter acetic, acid acetic şi greu solubile în eter etilic, practic insolubile în cloroform, benzen, eter de petrol.

În lumină ultravioletă filtrată, flavonoidele prezintă fluorescenţă caracteristică. De obicei, agliconii flavonozidelor sau cele care posedă un oxidril liber în 3, au o fluorescenţă galben aurie pînă la galben verzuie.

Cînd OH din 3 lipseşte sau este blocat prin glicozidare, fluorescenţa este de culoare brună. Dacă oxidrilii sînt metoxilaţi, cu cît gradul de metoxilare creşte, nuanţa fluorescenţei virează către albăstrui luminos.

În soluţii acide prezintă fluorescenţe caracteristice în lumină de zi, galben verzuie cu acid clorhidric şi albastru în soluţie de acid sulfuric concentrat, ca urmare a formării sărurilor de flaviliu.

Flavonoidele prezintă spectre de absorbţie caracteristice, în ultraviolet şi infraroşu.

Catehinele sînt şi ele cristalizate dar, în schimb, lipsite de culoare. Din cauza oxidabilităţii lor, se înroşesc, în timp, datorită flobafenizării.

Caractere chimice. Diferitele proprietăţi şi reacţii chimice pe care le dau substanţele flavonoide, se datoresc diverselor compartimente ale edificiului lor structural. Acestea pot fi specifice nucleului sau diferitelor funcţiuni grefate pe acesta.

Reacţii de identificare

1. *Reacţia cianidinei* (reacţia Shibata). Sub acţiunea reducătoare a hidrogenului în stare născîndă, nucleul piranic al flavonelor, flavanonelor sau flavonolilor suferă o reducere a funcţiei cetonice, cu redistribuirea electronilor, în interiorul nucleului, şi formarea unei sări de piriliu. Se formează, astfel, structura corespunzătoare antocianilor, cu apariţia coloraţiei roşii, în mediu acid.

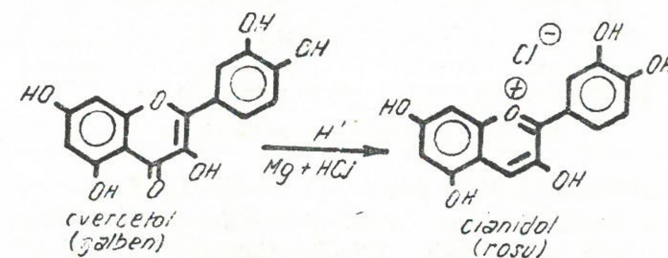


Fig. 273 — Reacţia cianidinei

Reacția se petrece în mediu alcoolic și reducerea se realizează cu ajutorul hidrogenului eliberat în reacția dintre magneziul sau zincul metalic și acidul clorhidric. Intensitatea colorației depinde de cantitatea de magneziu și acid clorhidric ca și de concentrația alcoolului (J. Cornilleau, 1954).

După natura substanței flavonice, colorația poate să fie, mai mult sau mai puțin, specifică:

— flavone:	crizol	2 OH = galben auriu
	apigenol	3 OH = portocaliu
	luteol	4 OH = portocaliu-roșcat
— flavonoli:	fustol	4 OH = gălbui
	cvercetol	5 OH = roșu
	miricetol	6 OH = roșu închis
— flavanone:		= roșu sau violet
— calcone:		= nici o colorație
— izoflavone:		= nici o colorație

În prezența borohidrurei de potasiu, flavanonele dau o colorație albastră violet, permițînd în felul acesta o mai ușoară caracterizare a lor.

2. *Reacția citro-borică* a lui Wilson. Colorația galben verzuie fluorescentă este pozitivă în prezența flavonelor, flavonolilor și a calconelor și este negativă pentru flavanone și izoflavone.

3. *Reacția oxalo-borică* a lui Tauböck. Colorația galbenă, cu fluorescență verde, este caracteristică îndeosebi pentru flavonoli. Izoflavonele, flavonele și flavanonele nu dau această reacție.

4. *Reacția cu $SbCl_5$* a lui Marini-Bettolo. Reacția se efectuează în mediu anhidru, în soluție de tetraclorură de carbon, caracterizată prin colorație galbenă sau portocalie pentru flavone și roșie sau violetă, pentru calcone.

5. *Colorația în mediul alcalin.* Oxidrilii fenolici dau săruri (fenolați) cu cationi alcalini (NH_4^+, Na^+, K^+, Ca^{2+}) de colorație galbenă ± intensă conform reacției.

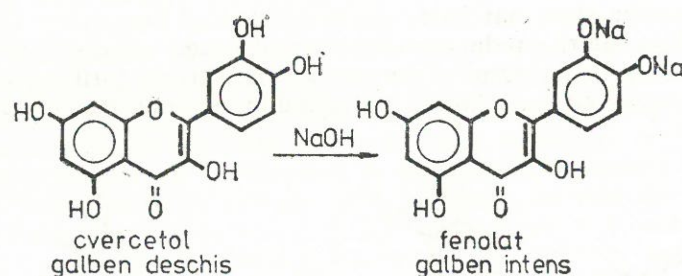


Fig. 274 — Colorația în mediu alcalin

În general se folosește o soluție de KOH 0,01 N.

6. *Reacția cu sărurile unor metale plurivalente.* Se folosesc de obicei următoarele săruri: $AlCl_3$, $SbCl_3$, $ZrOCl_2$. Cationii plurivalenți formează cu flavonele complecși interni colorați în galben intens. Poziția orto (C=O și OH de la C_3) este mai stabilă decît poziția peri (C=O și OH de la C_5).

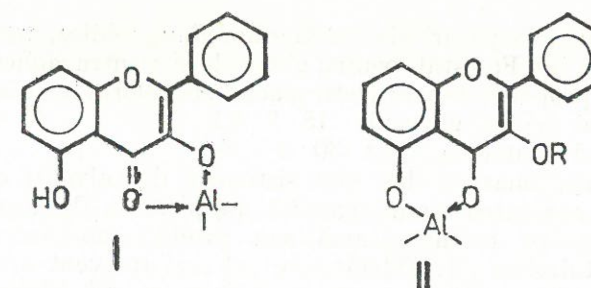


Fig. 275 — Tipuri de complecși formați cu cationi plurivalenți

7. Sărurile de diazoniu dau, în mediu alcalin, colorații diverse în urma cuplării celor două componente. Sînt folosite, îndeosebi, pentru revelarea flavonelor pe cromatograme (R. Neu, 1956).

8. *Fluorescența în lumină Wood.* Flavonele, ca atare, de exemplu pe cromatograme sau în soluție, prezintă colorații fluorescente, uneori caracteristice. Flavonozidele avînd oxidrilul din 3 blocat cu o oză, prezintă pe cromatograme o fluorescență brună, pe cînd cele ce au OH din 3 liber, o fluorescență galben aurie.

Cu cît oxidrilii grefați pe nucleul fenil-benzopiranic sînt blocați în număr mai mare (glicozidați, acetilați, metilați), cu atît fluorescența virează către o culoare albăstruie, strălucitoare.

Sărurile cu metale alcaline sau complecșii interni cu cationi polivalenți prezintă, de asemenea, fluorescențe galben aurii pînă la galben verzui. În tabelul 46 sînt redate, sinoptic, principalele reacții de culoare pentru diferite tipuri de substanțe flavonoide.

TABELUL 46

Reactiv	Flavone	Flavonoli	Flavanone	Calcone	Izoflavone
HCl + Mg	portocaliu	roșu	violet	—	—
HCl + Zn	roșu	roz	roz	—	—
NaOH	galben	galben-închis	galben	galben	galben
Citroboric	verde-galben	verde-galben fluorescent	—	galben	—
Oxaloboric	—	verde-galben fluorescent	—	—	—
$SbCl_5$	galben	galben	galben	roșu-violaceu	galben
Acetat de magneziu	fluorescență galbenă	fluorescență galbenă	fluorescență albastră	fluorescență galbenă	fluorescență galbenă
$AlCl_3$	galbenă	galben-verde	fluorescență albastră-verde	galbenă	galbenă

9. *Cromatografia pe hîrtie și pe strat subțire.* Față de numărul mare al lucrărilor științifice, relativ la flavone și produse cu flavone, există un număr corespunzător de procedee de identificare și dozare care folosesc cromatografia pe hîrtie. Dintre sistemele de solvenți mai des utilizate și

care conduc la bune separări ale fracțiunilor flavonoidice, menționăm cele două sisteme ale lui Forestal, pentru glicozide și pentru agliconi, alcătuite din următoarele proporții de acid acetic glacial-acid clorhidric concentrat-apă:

R. Forestal pentru glicozide (15 : 3 : 82)

R. Forestal pentru agliconi (30 : 3 : 10)

Trebuie menționat că deși sînt sistemele de solvenți cele mai larg utilizate pentru separarea cromatografică, pe hîrtie, a flavonelor, sistemele Forestal distrug, pe cromatogramă, sau produc modificări structurale unor flavone. Hidroliza glicozidelor este cel mai frecvent artefact posibil. În orice caz, aceste sisteme nu pot fi utilizate pentru eluarea spoturilor flavonice de pe cromatograme (P. Lebreton și col., 1967). Din acest punct de vedere, sînt preferate soluțiile apoase de acid acetic 15% pentru developarea flavonozidelor și 60% pentru agliconi, pentru faptul că protejează nucleul benzopiranic.

Uneori este suficientă chiar și developarea numai cu apă, pur și simplu.

Într-un studiu sistematic, K. Kubitzki (1968) a pus la punct un sistem de cromatografie circulară pe hîrtie care are meritul de a asigura o bună separare a celor mai importanți agliconi. Un sistem de solvenți care asigură o separare rapidă a agliconilor de flavonozide (20—30 minute), tot prin cromatografie circulară pe hîrtie, este constituit din metanol-acid acetic-apă (4 : 0,25 : 6) (Em. Grigorescu, 1960).

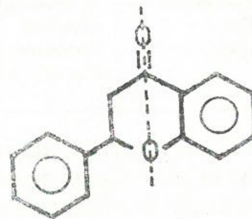
Cromatografia pe strat subțire se efectuează, cu cele mai bune rezultate, pe strat de poliamidă sau pulbere de celuloză cristalină, folosind sisteme de solvenți care conțin metanol și metil-etil-cetonă.

Într-un studiu privind repartiția agliconilor flavonici pe stratul de poliamidă, în sistemul de solvenți metanol-acid acetic-metil-etil-cetonă (10 : 1 : 5), K. Egger (1956) a stabilit că aceștia se separă, prezentînd Rf-uri crescătoare, funcție de numărul de substituenți.

Electroforeza pe hîrtie a fost mai puțin utilizată, datorită acidității slabe a flavonelor și care, deci, prin acest procedeu se separă mai greu (R. Paris, 1961).

Proprietăți spectrale. Nucleul flavonic prezintă o absorbție caracteristică în UV și anume, în soluție metanolică, flavonele și flavonolii absorb, de regulă, în regiunea 240—400 nm. Se observă, ca o caracteristică, în această regiune, două picuri denumite curent Banda I (frecvent între lungimile de undă 300—380 nm) și Banda II (între 240—280 nm).

Banda I este considerată ca fiind corespunzătoare absorbției provocată de ciclul B (radicalul cinamoil al structurii flavonoidice), pe cînd Banda II corespunde absorbției provocată de ciclul A (radicalul benzoil).



benzoil-cinamoil

Oxidarea în ciclul B conduce la un efect batocrom, respectiv o deplasare a absorbției în Banda I către lungimi de undă mai mari, proces aditiv cu creșterea numărului de oxidrili, așa cum se poate constata din tabelele 47 și 48.

TABELUL 47

Deplasarea absorbției UV funcție de gradul de oxidare în ciclul B

Compusul	Oxidare la		Banda I nm
	ciclul A	ciclul B	
Galangina	3, 5, 7	—	359
Kempferol	3, 5, 7	4′	367
Cvercetol	3, 5, 7	3′, 4′	370
Miricetol	3, 5, 7	3′, 4′, 5′	374

TABELUL 48

Absorbția specifică în UV a cîtorva substanțe flavonice în soluție metanolică și în prezență de reactivi

Denumirea substanței	MeOH		NaOMe		$AlCl_3$		NaOAc	
Crizol	247sh 313	248	288 277	263sh 361	522 330	279 380	275	359
Tectocrizol	248sh 303sh	267	245	271	252 328	280 380	268	308
Apigenol	267 336	269sh	275 392	324	276 348	301 384	274 376	301
Vitexina	270 336	302sh	279 395	329	277 350	305 386	280 379	300
Acacetol	269 327	303sh	276 364	295sh	259sh 292 sh 344	277 392 382	276 358	297sh
Luteolina	242sh 267 349	253 291sh	266sh 401	329sh	274 328	300sh 426	269 384	326sh
Scoparozida	251 345	270	265 334sh	277 406	265sh 296sh 392	274 364sh	271sh 321	279 394
Diosmetina	240sh 267 344	252 291sh	270 386	303sh	267sh 296 390	273 362	275 348	322
Galangina	267 359	305sh	280 412	327sh	249 300sh 413	273 337	267 317sh	300sh 361
Kempferol	253sh 294sh 367	266 322sh	278 416	316	260sh 303sh 424	268 350	274 387	303
Fizetina	248 307sh 362	262sh 319	252 341	292	268sh 318sh	281 458	263sh 331	321 378
Cvercetol	255 301sh	269sh 370	247sh	321	272 333	304sh 458	257sh 329	274 390

(continuare) *TABELUL 48*

Denumirea substanţei	MeOH		NaOMe		$AlCl_3$		NaOAc	
Hiperozida	257 299sh	269sh 362	272 409	327	275 331sh	305sh 438	274 380	324
Cvercitrozida	256 301sh	265sh 350	270 393	326	267 333	304sh 430	277 372	322sh
Rutozida	259 299sh	266sh 359	272 410	327	275 433	303sh	271 393	325
Izoramnetol	253 306sh 370	267sh 326sh	240sh 328	271 435	264 361sh	304sh 431	260sh 320	274 393
Patuletina	258 293sh	272sh 371	251sh 336	296sh 411sh	238 308sh 459	275 327sh	258sh 340	274sh 394sh
Artemitina	254 345	273	250sh 325sh	289 384sh	266 299sh	280sh 377	253sh 346	274
Gosipetina	261 309 385	276 339	251 366	287	290 401	327 492	282	366
Miricetol	254 301sh	272sh 374	262 322	285sh 423	271 450	316sh	269	335
Daidzeina	238sh 259sh	249 303sh	259 328	289sh	240sh 260sh	249 300sh	253 310	272sh 330sh
Formononetina	240sh 259sh	248 311	255 325	273sh	239sh 261sh	248 301	254 334	312sh
Genisteina	216	328sh	276	327sh	272 372	307sh	271	325
Soforicozida	261	324sh	248 326	274	273 371	311sh	272	326
Prunetina	262	327sh	272	353sh	273 374	309sh	262	330sh
Pinocembrina	289	325sh	245	324	311	375	253sh	323
Naringenol	289	326sh	245	323	312	375	284sh	323
Eriodictiol	289	324sh	246	324	310	378	289sh	325
Taxifolina	290	327sh	246sh	326	280sh 375	312	289sh	327

(După Mabry T. J. şi col., The Systematic Ident. of Flavonoids, Springer Vlg., Berlin, 1970)

Se pare că un rol foarte important în stabilirea caracteristicilor spectrale în **IR**, îl are gruparea carbonil.

În tabelul 49 sînt redate valorile absorbţiei corespunzătoare grupării carbonil (în cm^{-1}) pentru cîteva flavone şi flavonoli mai importanţi.

TABELUL 49

Valorile absorbţiei în IR pentru gruparea carbonil

Compus flavonic	cm^{-1}	Compus flavonic	cm^{-1}
Fizetina	1613	Pectolinarigenina	1660
Robinetina	1610	Galangina	1653
Apigenol	1655	Kempferol	1667
Acacetol	1655	Kempferida	1655
Luteolina	1650	Morina	1662
Diosmetina	1658	Cvercetol	1662
Vogonina	1658	Ramnazina	1665
Linarigenol	1660	Cvercetagetina	1659
Patuletina	1640		

În tabelul 50 sînt redate valorile absorbţiilor specifice în IR corespunzătoare cîtorva flavone şi izoflavone mai frecvent întîlnite, pentru banda cuprinsă între 680—870 cm^{-1}, respectiv 680—855 cm^{-1}.

TABELUL 50

Vibraţiile de deformare în afara planului legăturii C—HK banda 680—870 cm-1

Substanţa	cm^{-1}	Substanţa	cm^{-1}
	Flavone		
Galangina	767, 691	Robinina	840, 810
Vogonina	765, 690	Luteolina	860, 822, 793, 740, 648
Apigenina	831	Diosmetina	850, 821, 771, 747, 680
Scutelarina	833, 810	Fizetina	840, 822, 804, 773, 700
Vitexina	833	Cvercetol	840, 820, 793, 720, 704
Saponaretina	833	Ramnazina	818, 787, 706
Pectolinarina	833	Cvercetagetina	847, 812, 793, 750, 725, 688
Linarina	833	Morina	828, 807, 792, 685
Kempferol	820, 795	Miricetol	830, 810, 762, 737, 716
Kempferida	833, 810		
	Izoflavone		
Formononetina	840, 838, 822, 810, 783, 690	Daidzeina	842, 835, 820, 788, 688
Pseudobaptigenina	852, 835, 800, 788, 688	Muningina	839, 820, 765, 690
Genisteina	850, 833, 820, 788, 702	Prunetina	845, 823, 810, 783, 698
Biochanina A	832, 828, 772, 698	Orobol	852, 820, 815, 798, 705
Irigenina	852, 823, 807, 792, 705		

(după H. Wagner, 1964)

Prezenţa ozelor în structura glicozidelor este marcată printr-o bandă care poate să prezinte valori cuprinse între 1100—950 cm^{-1}, pentru funcţia C=O. În cazul C-glicozidelor apar două benzi de slabă intensitate la 1010 cm^{-1} şi 1040 cm^{-1}.

Pentru determinarea structurii substanţelor flavonice, deosebit de utilă este spectroscopia de rezonanţă magnetică nucleară, fie protonică fie cu ^{13}C. Mai mulţi agliconi flavonici, îndeosebi izoflavone, flavone şi flavonoli puternic metilaţi, care sînt suficient de bine solubili în deuteriocloroform, sînt supuşi direct analizei spectroscopice RMN. În prezent au fost puse la punct şi metode de dozare cu ajutorul RMN, pentru un număr de substanţe naturale sau medicamentoase de sinteză.

TABELUL 51

Valorile vibrațiilor de valență specifice pentru diferite grupări atomice din structura kempferolului, cvercetolului și izoramnetolului

Substanța	Lungime de undă cm⁻¹	Mod de vibrație	caracterizează
Vibrații datorate nucleului fenilic			
KEMPFEROL	382 1020 1485 1620 3071	γCH βCH υCC γCH	C—H C—C C—H
CVERCETOL	375 1020 1472 1645	γCH βCH υCC	C—H C—C
IZORAMNETOL	660 1022 1480 1618	γCH βCH υCC	C—H C—C
Vibrații datorate substituenților de pe nucleul fenilic			
KEMPFEROL	812	γCH	C-H din: kempferol, cvercetol, izoramnetol
CVERCETOL	840 865	γCH	
IZORAMNETOL	830 860	γCH	
Vibrații datorate grupării cetonice și oxidrului din poziția 3			
KEMPFEROL	3300 1680	ΔυO—H ... O=C< Δυ>C=O ... H—O	
CVERCETOL	3700 3450 1695	ΔυO—H ... O=C< Δυ>C=O ... H—O	
IZORAMNETOL	3250 168	ΔυO—H ... O=C< Δυ>C=O ... H—O	
Vibrații datorate substituenților de pe nucleul de benzopironă			
KEMPFEROL	820	γCH	C—H din:
CVERCETOL	820	γCH	
IZORAMNETOL	815	γCH	

Pentru alte flavonoide, îndeosebi glicozidele, insolubilitatea lor în deuterio-cloroform a creiat dificultăți, în cazul analizei RMN, pînă la descoperirea posibilității de solubilizare, prin sililare, cu ajutorul trimetil-silil-eterului (A. C. Waiss și col., 1964; T. J. Mabry și col., 1965). În prezent mai este folosit pentru solubilizare și hexadeuterio—DMSO. În cele de mai jos, redăm cîteva spectrograme RMN a celor mai răspîndite substanțe flavonice (figurile 276—281).

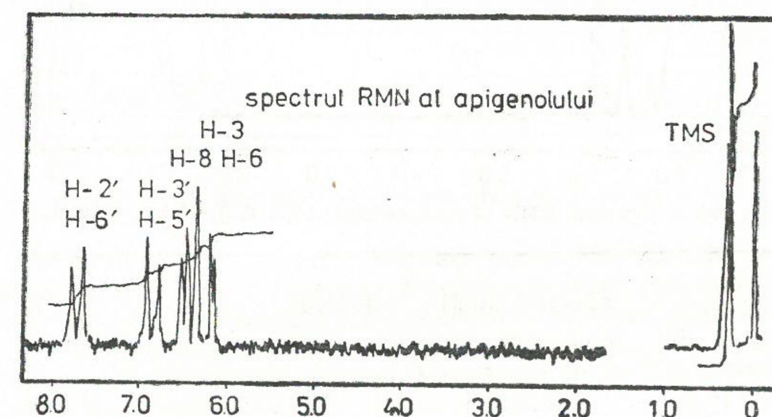


Fig. 276 — Spectrul RMN al apigenolului (după T. J. Mabry și colab.)

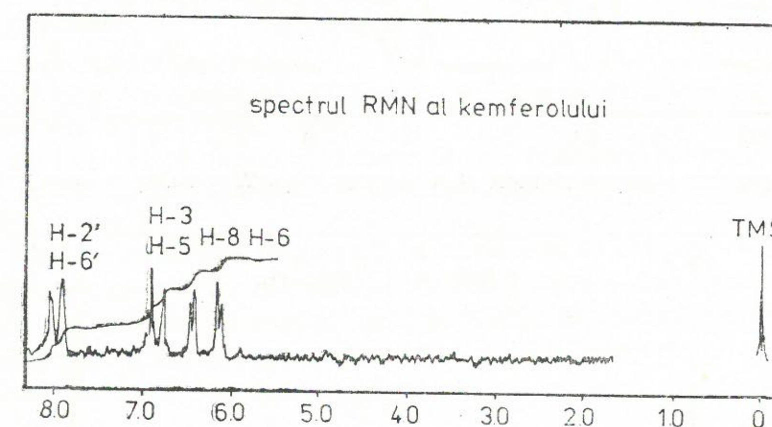


Fig. 277 — Spectrul RMN al kempferolului (după T. J. Mabry și colab.)

Reacții de localizare în țesuturi. Deoarece soluțiile de hidroxid de amoniu, sau calciu, cu care s-a încercat localizarea flavonelor în țesuturile vegetale, conduc la inundarea secțiunilor, s-a căutat un reactiv cu care reacția de culoare să fie netă și să nu depășească conturul celulelor. Un astfel de reactiv s-a dovedit a fi monoetanolamina, care dă cu flavonele colorații galben aurii, intense (Em. Grigorescu, M. Gafencu, M. Lazăr, 1964).

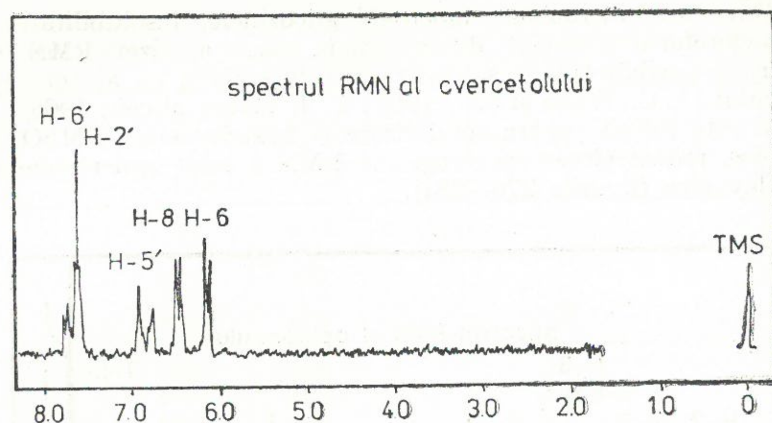


Fig. 278 — Spectrul RMN al cvercetolului (după T. J. Mabry şi colab.)

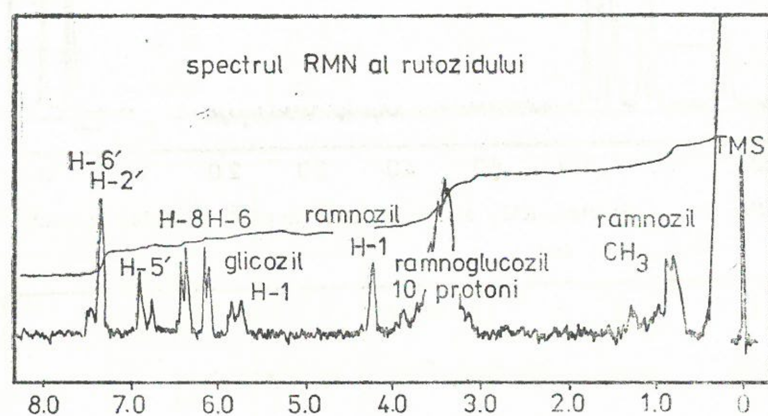


Fig. 279 — Spectrul RMN al rutozidului (după T. J. Mabry şi colab.)

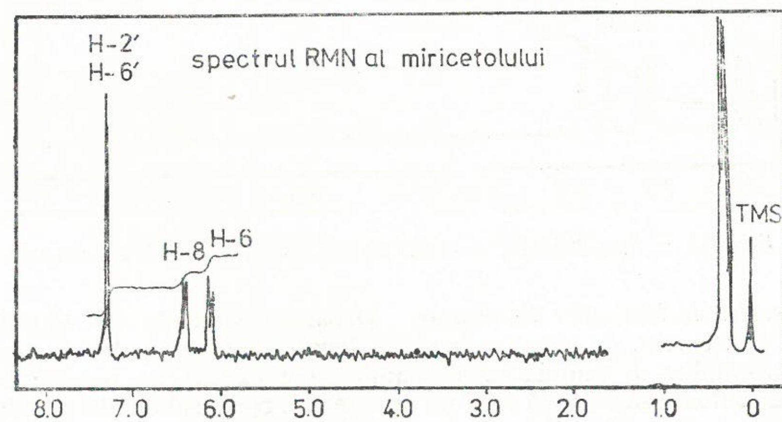


Fig. 280 — Spectrul RMN al miricetolului (după T. J. Mabry şi colab.)

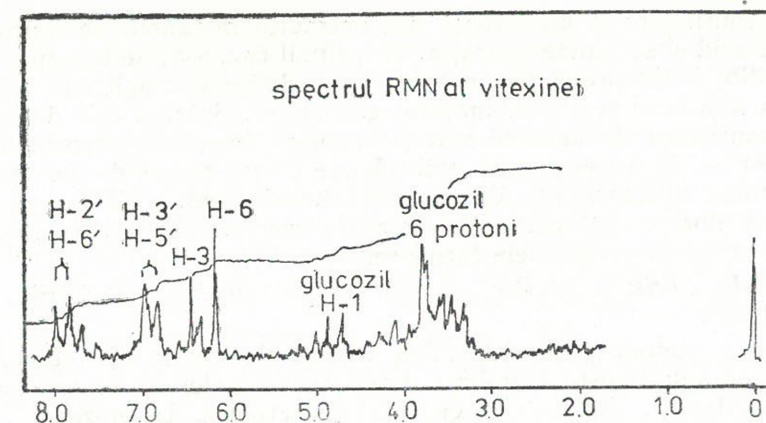


Fig. 281 — Spectrul RMN al vitexinei (după T. J. Mabry şi colab.)

Metode de dozare. Au fost elaborate numeroase metode de dozare a flavonelor, libere sau sub formă de glicozide, în stare pură sau din diverse produse vegetale sau preparate farmaceutice. Au fost utilizate, în acest scop, toate proprietăţile fizico-chimice ale flavonelor, care se pretează la elaborarea unei metode de dozare. Vom trece în revistă cîteva din cele mai importante metode cu aplicaţie în practică.

Metode gravimetrice. Reprezintă, dintre metodele cunoscute, cele mai puţin aplicate în practică. Se aplică, îndeosebi, în cazul produselor vegetale foarte bogate în substanţe flavonice, cum ar fi *Sophorae flos* sau *Fagopyri herba.*

Metode colorimetrice

Metoda Constantinescu—Oţeleanu, cu clorura de stibiu (D. Gr. Constantinescu, R. Oţeleanu, 1958).

Se bazează pe faptul că flavonolii dau complecşi coloraţi cu cationul stibiu, cu extincţii diferite după cum complexul intern s-a format cu OH din 3 sau din 5.

Proba de analizat, degresată cu cloroform, se extrage cu metanol la Soxhlet, se aduce în balon cotat şi se tratează o probă de extract cu reactiv format din soluţie metanol-acetică de $SbCl_3$. Se determină extincţia la 470 nm, pentru care lungime de undă extincţia complexului I este egală cu zero.

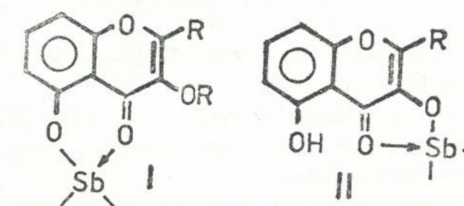


Fig. 282 — **Complecşi cu stibiu**

În continuare, o altă probă din extractul metanolic se hidrolizează în mediu acid și se repetă operația. În primul caz, s-au determinat numai agliconii liberi din proba de analizat, în al doilea caz agliconii totali, ca urmare a hidrolizei și a combinațiilor glicozidice. Scăzînd cele două valori se află cantitatea de agliconi corespunzătoare fracțiunii glicozidice, care se transformă, în aceasta, prin multiplicare cu un factor de corecție.

Metoda, oficializată în Farmacopeea Română ed. a VIII-a, este folosită pentru dozarea rutozidului în prezența cvercetolului atît în produsele vegetale, cît și în preparatele farmaceutice.

Metoda Christ și Müller, cu clorură de aluminiu (B. Christ, K. H. Müller, 1960).

Este o metodă care determină totalul flavonelor sau flavonolilor. Produsul de anlizat este hidrolizat direct cu acid clorhidric, iar agliconii flavonici eliberați, sînt extrași cu soluție acetonică. În prezența clorurii de aluminiu se obține o colorație galbenă, intensă, care se colorimetrează. Ca etalon, se utilizează un amestec de cvercetol și kempferol.

Metoda Hörhammer—Hänsel, cu oxiclorură de zirconiu (L. Hörhammer, R. Hänsel, 1951). Proba pulverizată și cîntărită, se extrage cu metanol, iar soluția metanolică se tratează cu reactivul format din oxiclorură de zirconiu, dizolvată în metanol. Se determină extincția la 430 nm cu și fără adaos de acid citric, care descompune complexul de tip I. Calculul se efectuează folosind o curbă etalon și aplicînd factori de corecție diferiți, pentru cvercetol și rutozidă.

Metoda Lebreton, spectrofotometrică. P. Lebreton și școala sa (1967) au pus la punct condițiile de dozare spectrofotometrică în UV, luînd în calcul următoarele elemente standard pentru:

leucoantociani	— masa molară a leucocianidolului M = 306 și — absorbția molară Σ = 34 700 la 550 nm
flavonoli și flavone	— masa molară a cvercetolului M=302, — absorbția molară Σ = 23 000 la 435 nm pentru flavonoli și 385—400 pentru flavone.

O altă metodă spectrofotometrică, elaborată de *Balz și Das* (1979), se bazează pe separarea prin cromatografie bidimensională pe hîrtie Whatman 1. Spoturile corespunzătoare rutozidei și (—)-epicatehinei sînt identificate prin fluorescența emanată după expunerea la vapori de amoniac, colorație galbenă pentru rutozidă și purpurie pentru epicatehină. După expunere la vapori de iod apar spoturi brune. Spoturile decupate și extrase cu metanol, furnizează soluții a căror absorbanță se determină la 258 nm, respectiv 282 nm. Se compară cu o curbă de calibrare construită între 5—100 ng, pentru fiecare substanță.

Rolul flavonelor în organismul vegetal. Încă din 1937, Szent-Györgyi a arătat relația care există între derivații flavonici și respirația celulară a plantelor prevăzute cu peroxidaze.

Cercetări mai recente au arătat că flavonele constituie un intermediar în oxidarea acidului ascorbic. În acest proces, conform teoriei școlii lui

Parrot și Lavollay (1944) flavonele protejează acidul ascorbic, datorită acțiunii lor reducătoare. În felul acesta, flavonele pot fi considerate ca veritabili factori de economisire ai acidului ascorbic, în organismele vegetale.

Contrar părerilor emise de școala lui Lavollay, Kursanov a arătat că flavonele nu sînt acei adevărați „factori de protejare" ai acidului ascorbic ci, din contră, în sistemul oxido-reducător amintit, flavonele se refac din formele lor oxidate pe seama acidului ascorbic (D. L. Kursanov, 1954).

Ultimul din sistem care se oxidează, este acidul ascorbic care, prin aceasta, regenerează flavona care reintră în sistem. Alte cercetări au arătat că, în prezența ionilor de cupru, flavonele accelerează chiar oxidarea acidului ascorbic (Em. Grigorescu, E. Tarpo, 1964).

Această proprietate catalizatoare a flavonoidelor se datorează naturii lor polifenolice, dar se pare că, totuși, cei doi oxidrili orto-difenolici nu sînt cu totul indispensabili. Locul lor în sistemul oxido-reducător ne face să asimilăm flavonele cu unele coenzime, mai ales dacă ținem seama de faptul că, în planta vie, flavonoidele sînt absorbite, sau chiar fixate, în complecși cu proteinele. Pe de altă parte, ele își manifestă calitățile lor prin acțiunea de chelatare a metalelor, pe care le mobilizează în felul acesta, în diferite sisteme enzimatice, ca oligoelemente.

În sfîrșit, în toate aceste sisteme, există o trecere continuă între diferitele forme structurale ale flavonoidelor, ceea ce explică, de altfel, prezența simultană în plante a pigmenților flavonici, a antocianilor și a taninurilor catehice. În felul acesta se explică virajul culorilor unor flori, în timpul perioadei de vegetație, sau chiar în timpul aceleiași zile (florile de *Gossypium*), precum și în timpul prelucrărilor sau al conservării drogurilor obținute din ele (flori de nalbă). Variația mediului celular, mai reducă-

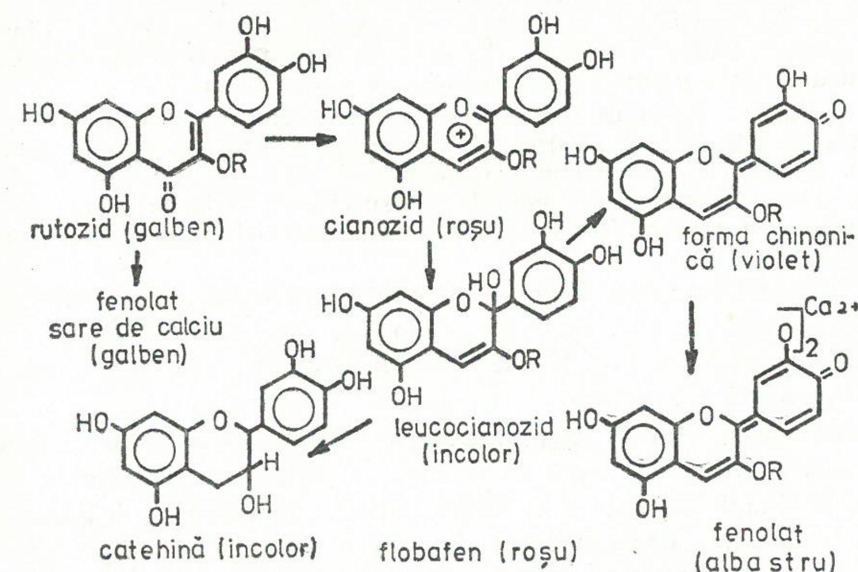


Fig. 283 — Variația colorației structurilor flavonoidice

tor sau mai oxidant, ca şi variaţia pH-ului, conduce la gama de culori existente în natură şi ilustrate prin reacţiile consemnate în figura 283.

În sfîrşit, studiindu-se speciile de *Forsythia* cu flori heterostile, s-a dovedit că unele glicozide ale cvercetolului au rol de hormoni vegetali, favorizînd polenizarea încrucişată a celor două tipuri de indivizi (V. Plouvier, A. Sosa, 1953).

Acţiunea farmacodinamică. Cînd, în 1931, Szent-Györgyi a izolat din pericarpul citricelor ,,citrina", căreia mai apoi i s-a dat denumirea de vitamină P, nu se bănuia extinderea la care aveau să ajungă substanţele flavonice în farmacologie şi terapeutică.

Datorită faptului că astăzi se cunosc un număr mai mare de substanţe cu acţiune de vitamină P, s-a propus să li se dea denumirea de ,,factori P" sau factori de permeabilitate, datorită acţiunii lor farmacologice. În această grupă sînt menţionaţi, îndeosebi, cvercetolul, rutozida, luteolina diosmina, hesperetolul, eriodictiolul, naringenolul, esculetolul, catehina şi stereoizomerii săi, izoramnetolul, leucoantocianii etc. Aceste flavonoide măresc rezistenţa pereţilor capilarelor sanguine împiedicînd astfel hemoragiile.

În ce priveşte modul de acţiune, şcoala lui Szent-Györgyi pusese în evidenţă rolul derivaţilor flavonici în procesele de oxidare celulară şi anume în sistemele polifenoloxidazic şi peroxidazic.

Sistemul peroxidazic este alcătuit dintr-o peroxidază, acid ascorbic şi o ascorbinoxidază. Sub influenţa acestei oxidaze, oxigenul transformă acidul ascorbic în acid dehidroascorbic, în mod reversibil, cu formare de apă oxigenată. Aceasta se descompune sub acţiunea peroxidazei, oxidînd în felul acesta şi alte substanţe, dar şi acid ascorbic.

Acidul ascorbic din sucul fructelor este foarte rapid oxidat de sistemul peroxid-peroxidază, în timp ce peroxidaza purificată este practic fără acţiune asupra vitaminei C; deci, în plante, trebuie să existe un intermediar între peroxidul de hidrogen şi acidul ascorbic.

Huszak a arătat că flavonele au capacitatea să joace acest rol, cu condiţia să posede doi oxidrili liberi în poziţie orto, grefaţi pe nucleul fenilic, glicozidele şi agliconii corespunzători fiind aproximativ la fel de activi. Această acţiune este considerată specifică flavonelor, deoarece ele sînt, sub acest aspect, de o sută de ori mai active decît polifenolii corespunzători.

Detaliind, compusul flavonic este oxidat sub acţiunea sistemului peroxidază-peroxid, trecînd în forma chinonică, care este redusă apoi, din nou, în derivatul fenolic, de către acidul ascorbic; acesta, oxidîndu-se, trece în acid dehidroascorbic.

Din schema din fig. 284 reiese că cele patru valenţe ale moleculei de oxigen contribuie la oxidarea a două molecule de acid ascorbic, care vor fi, la rîndul lor, reduse în forma iniţială sub influenţa dehidrazelor. După Lavollay, a doua moleculă de acid ascorbic poate fi înlocuită de adrenalină, iar derivaţii flavonici sînt catalizatori intermediari, extrem de activi, în oxidarea acestui hormon, prin sistemul peroxid-peroxidază.

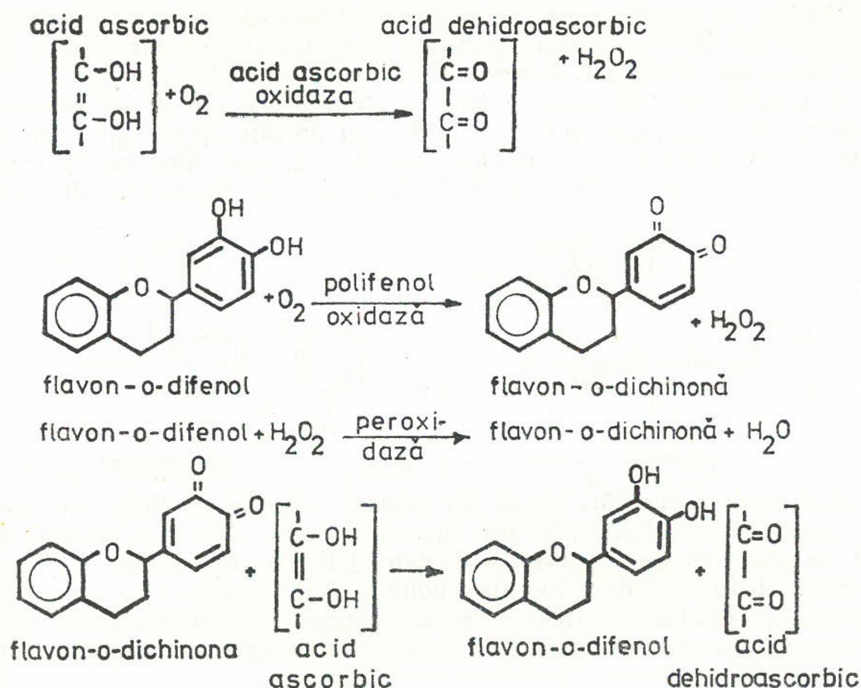


Fig. 284 — Sistemul redox acid ascorbic-flavon-o-difenol

Gruparea activă a pigmenţilor flavonici este constituită din doi hidroxili, în poziţie orto, grefaţi pe nucleul B. În oxidarea reversibilă a flavonei ei dau naştere unei structuri orto-dichinonice, după schema din fig. 285.

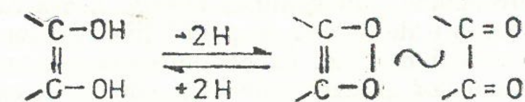


Fig. 285 — Oxidarea reversibilă a flavonei o-difenolice

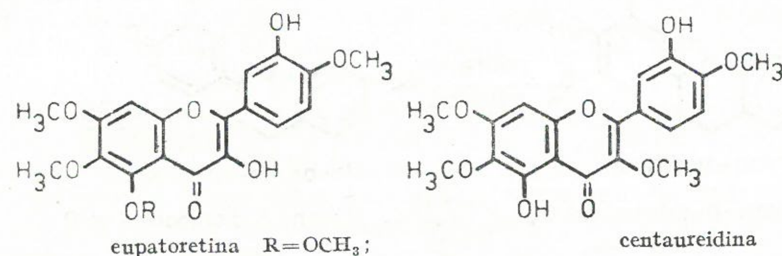
Este vorba deci de existenţa unui sistem redox flavon-dihidroxil ⇌ flavon-dichinonă.

Alţi autori consideră că substanţele flavonice exercită o acţiune vasoconstrictoare direct asupra capilarelor, sau în sfîrşit, că ele ar determina un fenomen de tăbăcire a capilarelor. Ţinînd seama de structura lor chimică, se consideră că flavonoidele consolidează cimentul intercelular din peretele capilarelor, astupînd porii existenţi în acest ciment. Are loc un proces de chelatare cu flavonele la care iau parte şi ionii de calciu (S. E. Vogin, 1960).

Ar trebui însă reactualizată observaţia lui Kulmman asupra acţiunii specifice a vitaminei P în scăderea permeabilităţii suprafeţelor celulare, ceea ce face ca activitatea flavonoidelor să nu fie limitată doar la capilare.

Unele flavonoide posedă acţiune antibiotică şi chiar antivirală, cvercetolul inhibînd acţiunea virusului *Herpesvirus hominis* asupra culturilor de celule *HeLa* (R. Pusztai şi colab., 1966).

Alte substanţe, ca eupatoretina, centaureidina sau 6-desmetoxicentaureidina (S.M. Kupchan şi colab., 1969), au proprietăţi malignizante faţă de unele culturi de celule sau chiar acţionează, însă moderat, pentru a provoca carcinom nazofaringian (S.M. Kupchan, E. Bauerschmidt, 1971).



eupatoretina $R=OCH_3$; centaureidina

Sînt unele semnalări că la un consum excesiv de flobafene, ca în cazul taninurilor astringente din unele băuturi cum sînt cafeaua sau ceaiul, se poate produce cancer esofagian (J.F. Morton, 1972).

Spre deosebire de alte flavonoide, izoflavonoidele au proprietăţi estrogene, insecticide, pesticidale şi antifungice. Se cunosc proprietăţile estrogene ale acestor substanţe faţă de animale care devin sterile după ce pasc trifoiul subteran *(Trifolium subterraneum)*.

Cercetări ulterioare au arătat că sterilitatea animalelor se datorează genisteinei, formononetinei şi biochaninei A. Majoritatea produşilor de degradare ai genisteinei şi biochaninei A sînt fenoli simpli, ca p-etilfenolul, a cărei apariţie conduce la pierderea activităţii estrogene. De asemenea, degradarea formonetinei are drept rezultat producerea equol-ului, activ din punct de vedere estrogenic, ca şi O-demetil-angolensina, după cum se poate constata din fig. 286.

Plantele cu rotenoide, din genurile *Derris, Lonchocarpus, Tephrosia* şi *Mundulea*, sînt folosite de secole, de populaţiile din zonele tropicale ale Africii, Asiei şi Americii de Sud, ca otrăvuri pentru peşti. Proprietăţile insecticide ale rotenonelor şi derivaţilor lor sînt de asemenea cunoscute de foarte mult timp. Efectul major al rotenoidelor, atît asupra insectelor cît şi la peşti, constă în descreşterea remarcabilă a concentraţiei oxigenului din organism, avînd ca rezultat final moartea.

După întreprinderea unor studii biochimice adecvate, s-a demonstrat că atît rotenona, cît şi alte rotenoide, acţionează ca inhibitori specifici ai $NADH_2$, care inhibă secvenţa dehidrogenazei, în lanţul respirator mitocondrial. Acest aspect pune problema toxicităţii faţă de mamifere.

O grupă foarte importantă de flavonoide, provenite din complicarea structurii izoflavonelor, sînt pterocarpanoidele. Acestea sînt substanţe, produse de plante, şi avînd rol antimicrobian ca răspuns la infecţiile provocate, în organismul plantelor, de diverşi agenţi fitopatogeni. Rolul lor determinant faţă de microorganisme, ca şi mecanismele respective de acţiune, stau în atenţia fitopatologiştilor şi ecologiştilor, care au denumit aceste subtanţe antimicrobiene, sau antifungice, *fitoalexine*. Pterocarpanii,

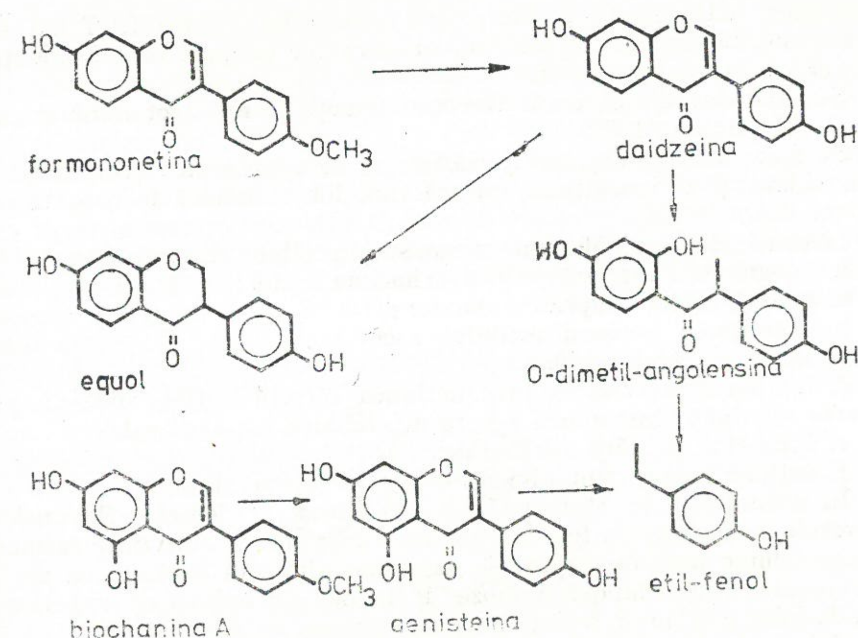


Fig. 286 — Degradarea formonetinei în produşi cu acţiune estrogenă

identificaţi pentru prima dată în specii de leguminoase, au fost cunoscuţi ca agenţi antifungici care sînt sintetizaţi de fasolea infestată. Aceste substanţe au fost pisatina, faseolina şi faseolidina. 6a-Hidroxi-faseolina a fost identificată ca principiul antifungic din soia. Medicarpina este fitoalexina sintetizată de lucernă. Împreună cu maackiaina, reprezintă principiile antifungice din trifoiul roşu, trifoiul alb şi cel subteran.

Sub un alt aspect, în 1932 Fukuda a constatat pe iepuri acţiunea diuretică a mai multor flavonoide, acţiune cu atît mai marcată cu cît avem de a face cu formele glicozidate sau cu cît creşte numărul de oxidrili. Efectele lor sînt mai durabile decît ale bazelor purinice şi pe această proprietate se bazează potenţarea medicamentelor hipotensive şi chiar a teofilinei. Totodată, are loc o uşoară şi temporară vazodilataţie care se manifestă direct. Aceiaşi proprietate se pare că intervine şi în cazul azotemiei, deoarece se utilizează, în ultimele trei decenii, ca hipoazotemic şi antinefritic o plantă din America de Nord, *Lespedeza capitata (Leguminosae)*, care conţine un biramnozid al kempferolului.

După cel de al doilea război mondial, medicii olandezi au stabilit că diverse preparate din *Liquiritiae radix* au o fericită aplicaţie în gastroenterologie ca antispastice, în deosebi în tratamentul ulcerului gastric. Acestei acţiuni spasmolitice i se datoreşte utilizarea licviriţiei, de atîta timp, în medicina empirică. Principiul activ, în acest caz, este tot o substanţă flavonică şi anume licviritozida (11).

În sfîrşit, flavonoidele mai potenţează acţiunea acidului ascorbic, slăbesc acţiunea histaminei, prin inactivare şi protejează organismul împotriva acţiunii nocive a radiaţiilor UV şi X. Se consideră, spre exemplu,

că acţiunea antiradiantă a hidroxietil-rutozidului (VENORUTON) faţă de mitocondriile izolate de şobolan, ar avea loc ca urmare a influenţării fosforilărilor oxoidative.

S-a mai dovedit că unele flavone au acţiune antibacteriană şi antivirotică (K. Böhm, 1959).

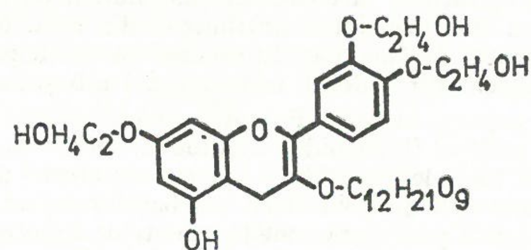
Ca mecanism de acţiune chemoterapic se admite că flavonele inhibă succinoxidaza şi colinacetilaza, prin forma lor chinonică în care trec în urma oxidării.

În concluzie, după Martini, mecanismul posibil prin care flavonoidele menţin integritatea capilară se poate însuma astfel:

a. efectul direct asupra capilarelor;
b. potenţarea acţiunii acidului ascorbic;
c. inhibarea hialuronidazei;
d. inhibarea histaminei prin acţiunea directă antihistaminică, prin inhibarea eliminării histaminei sau prin inhibarea formării sale;
e. inhibarea oxidării adrenalinei;
f. acţiune asupra timpului de sîngerare şi coagulare.

În ultimii ani, în Statele Unite ale Americi îndeosebi, flavonele şi preparatele cu flavone au fost incriminate ca lipsite de activitate farmacodinamică, chiar faţă de capilarele sanguine, datorită faptului că nu s-a reuşit crearea unei hipovitaminoze P la nici un animal de experienţă, prin administrarea unui regim lipsit de flavone.

Mai mult, derivaţi de semisinteză ai rutozidului, cum ar fi VENORUTON-ul (oxietilrutozid), au fost acuzaţi de a fi produs malformaţii şi moartea fătului la femeile gravide care au luat VENORUTON în timpul sarcinii.



venoruton (7,3',4'-tris–)β-hidroxietil)-rutozid)

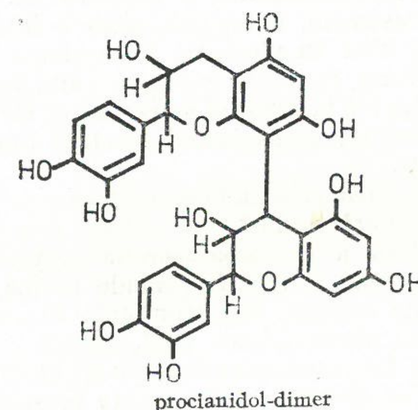
În schimb, preparatul RUTIN-S, realizat în Facultatea de Farmacie din Iaşi, a demonstrat atît farmacodinamic cît şi clinic, reale proprietăţi capilar protectoare, antihipertensive, vasodilatatoare, antiinflamatoare (Em. Grigorescu şi colab., 1968).

În cadrul unor lucrări întreprinse cu multă perseverenţă, în ultimele două decenii, J. Masquellier (1972) a arătat că flavonele şi flavonolii au o slabă acţiune farmacodinamică, iar acţiunea capilar protectoare este cea mai nespecifică.

După acest autor, procesele de oxido-reducere celulară cer prezenţa concomitentă a factorilor P şi a vitaminei C, numai sub această formă fiind posibilă starea normală a organismului; epicatehina şi leucoantocianidolii sînt de o mie de ori mai activi decît cvercetolul şi, în prezenţă de

urme în alimente, asigură activitatea vitaminică P, normală. Cum leucoantocianidolii şi catehinele sînt mai stabile sub forma dimerilor flavanici, Masquellier consideră aceste combinaţii ca adevărate provitamine, propunînd denumirea de „vitamină C_2" pentru compusul activ.

Operînd cu leucocianidol (FLAVAN), Masquellier şi colaboratorii săi (1969), au arătat că odată eliberată în organism, prin depolimerizare, vitamina C_2 se uneşte cu vitamina C, într-un complex activ şi avînd totodată posibilitatea să se unească cu proteinele celulare, permite pătrunderea în celulă, pe această cale, a mai multor molecule de vitamină C, pentru fiecare moleculă de vitamină C_2. Se atribuie astfel vintaminei C_2 un rol de transportor activ.



procianidol-dimer

Leucoantocianidolii marcaţi cu ^{14}C au fost identificaţi, foarte repede după administrare, în mucoasa stomacală, în peretele vaselor şi în cartilagiile intervertebrale, fapt care se constată în mult mai mică măsură pentru cvercetol şi rutozid.

În sfîrşit, saturarea cu vitamină C a organismului se obţine cu mult mai uşor cu fructe proaspete, sau în prezenţă de vitamină C_2, decît cu acid ascorbic pur.

Ca rezultate ale cercetărilor din ultimii ani, am mai amintit pe cele ale lui Dobberstein şi colab., (1977), care au scos în evidenţă acţiunea antineoplazică şi antitrombolitică a unor flavone metoxilate, ca şi cele ale lui Villar şi ale şcolii sale (1985), privind acţiunea antiulceroasă a flavonelor din speciile de *Sideritis*. Se remarcă, în această direcţie, în special hipolaetin-8-glucozida care a dovedit o acţiune net antiinflamatoare faţă de efectele ulcerogene acute, acţiune dublată de o toxicitate practic inexistentă (Esplugnes şi colab., 1982).

Se cunosc, în prezent, numeroşi compuşi chimici, distribuiţi în natură în toate organele plantelor şi care sînt inhibitori ai unor sisteme enzimatice, printre care cei care inhibă acţiunea fosfodiesterazei (FDE). Dintre cei care ne interesează, în capitolul de faţă, catehinele sînt inhibitori mai slabi decît flavonele şi flavonolii.

S-a stabilit corelaţia evidentă între acţiunea spasmolitică a flavonelor şi activitate lor de inhibitori ai fosfodiesterazei (spasmoliză pe aortă de şobolan izolată).

În timp ce alți cercetători au pus la punct teste biochimice, colectivul lui Anton a cercetat interrelațiile structură-acțiune. Pe scurt catehinele sînt inhibitori slabi ai fosfodiesterazei (I_{50} = 500 μM pentru naringenină) în timp ce antocianidolii ionizați (I_{50} = 7,8 μM pentru pelargonidol), flavonele (apigenol I_{50} = μM) și flavonolii (kempferol I_{50} = 2,7 μM) sînt inhibitori buni.

Dintre cei mai eficienți inhibitori ai fosfodiesterazei utilizați, din toate categoriile de clase chimice, este amentoflavona, o bisapigenină, activă față de fosfodiesteraza inimii de bovină de la 0,12 μM (I_{50}) și încă ceva mai activă față de fosfodiesteraza plachetelor umane.

În general, s-a stabilit existența unei corelații între efectul de inhibare al fosfodiesterazei de către flavonoide și acțiunea lor spasmolitică asupra aortei de șobolan. De asemeni, autorii au găsit o interrelație, prin intermediul calciului ionic liber în plachete, în creșterea AMP-ului ciclic al plachetelor și unele dintre funcțiile lor între care, agregarea plachetară. Măsurători privind agregarea plachetară și secreția de serotonină au fost făcute de Beretz și colaboratorii săi, folosind plachete umane agregate și trei agenți agreganți diferiți.

Una dintre flavonoidele cele mai comune, cum ar fi cvercetolul, afectează agregarea plachetară indusă, in vitro, prin ADP, care induce agregarea plachetară fără a declanșa secreția conținutului granular.

În general, cvercetolul și alte flavonoide inhibă totodată și secreția de serotonină indusă de colagen, sau trombină. Flavonoidele, potențează de asemenea, acțiunea prostaciclinei PGI_2 (agent antiagregant secretat de endoteliul vascular). În prezența unei cantități de doar 10 μM cvercetol, efectul prostaciclinei se dublează. Se poate presupune că flavonoidele acționează printr-o varietate de mecanisme (de exemplu, asupra ATP-azei membranare sau asupra prostaglandin-sintetazei).

Aceste rezultate sînt deosebit de interesante, de cînd se știe că plachetele sanguine joacă un rol fundamental în hemostază, în patologia vasculară, în inițierea trombozei și în apariția și progresivitatea aterosclerozei.

Cu toate acestea, interpretarea rezultatelor ridică o seamă de probleme. Dacă astfel de acțiuni au fost determinate in vitro, este necesar și posibil ca ele să aibă loc și in vivo? Flavonoidele naturale sînt metabolizate în organism iar efectele lor sînt probabil transitorii sau poate chiar inexistente. Fără să mai spunem că rezultatele înregistrate in vitro, cu enzime și plachete, sînt diferite de cele in vivo.

Studiind acțiunea de inhibare a efectului carcinogen al benzo-pirenului, care provoacă adenom pulmonar la șoarece, Watenberg și colab. (1970) au arătat că naftoflavona prezintă o puternică acțiune, prin inducerea benzo-piren-hidroxilazei, pentametoxi-cvercetolul o acțiune intermediară (50%), pe cînd rutozida este fără efect. O serie de antociani (cianidolul), flavone, flavonoli și flavanonoli, inhibă hepatotoxicitatea indusă cu tetraclorură de carbon, protejînd îndeosebi aspartat-amino-transferaza (Perissoud și col., 1986).

Toate cele arătate în rîndurile de mai sus pledează pentru menținerea flavonoidelor în arsenalul terapeutic.

Întrebuințări. Flavonoidele sînt utilizate sub diverse forme medicamentoase, pentru acțiunile enumerate mai sus, în chimia analitică drept

reactivi de culoare sau de chelatare, sau în industria chimică drept materii colorante, iar în industria alimentară ca antioxidanți pentru grăsimi.

Ca o sinteză a celor mai utilizate produse vegetale, redăm în tabelul 52, cîteva din aceste utilizări, tipul de flavonoide și produsele vegetale respective

TABELUL 52 A

Lista celor mai folosite produse vegetale cu flavonoide

Utilizarea terapeutică	Tip de lavonoide	Specii vegetale
Antihemoragice, antisclerotice	flavone, flavanone	*Citrus* bioflavonoide (hesperidină, eriocitrină, rutozidă și derivați semisintetici
Antiinflamatoare, antiedematoasă	rutozidă, hidroxietil-rutozidă, RUTIN-S	*Sophora sp.*, rutozidă industrială
Coronardilatatoare inotrop pozitive	flavone, flavonoli, biflavonoide	*Crategus*, *Arnica*, *Ginkgo*, procianidoli
Spasmolitică	flavonoli, calcone	*Chamomilla* (glicozidele apigenolului), *Glycyrrhiza* (izolicviritigenol)
Antihepatotoxică	flavano-lignane	*Silybum*, silimarina
Coleretică	flavone	*Helychrisum*
Estrogenă	izoflavone	*Trifolium*, *Medicago*, *Cicer*, *Genista*
Diaforetică	flavonoli	*Tilia*, *Spirea*, *Sambucus*
Diuretică	flavone, flavonoli	*Betula*, *Ononis*, *Solidago*, *Viola*, *Virgaurea*, *Orthosiphon*

Bibliografie

1. ANTON R., HAAG M., KUBALLA B., — Advances in Medicinal Phytochemistry, Ed. D. Barton & W. D. Ollis, J. Libbey Eurotext, Montrouge/Fr., 1986.
2. BERETZ A., STOCLET J. C., ANTON R. — Planta Med., 39, 1980, 236.
3. BERETZ A., STIERLE A., ANTON R., CAZENAVE J. P. — Biochem. Pharmac., 27, 1982, 3597.
4. BOHM B. A., — The Flavonoids, J. B. Harborne, T. J. Mabry, Helga Mabry, Chapman and Hall, London, 1975.
5. CHOPIN J., BOUILLANT L., — The Flavonoids, op. cit., cap. 12, 632.
6. ESPLUGNES J., VILLAR A., ALCARAZ M. J. — Plant. Méd. Phytothér., 16, 1982, 137.
7. GABOR M. — Abriss der Pharmakologie von Flavonoiden, Akademiai Kiadó, Budapest, 1975.
8. GEIGER H., QUINN C. — The Flavonoids, op. cit., cap. 13, p. 692.
9. LEETE E. — J. Nat. Prod. (Lloydiy), 45 (5), 1982, 605.
10. PERISSOUD D., TESTA B. — Arzneim. Forsch., 36 (11), 1986, 1249.
11. PLOWMAN J., NARAYANAN V. L., DYKES D., SZARVASI E., BRIET P., YODER O. C., PAULL K. D. — Cancer Treat. Rep., 70 (5), 1982, 687.
12. VENKATARMAN K. — The Flavonoids, op. cit., cap. 6, p. 286.
13. VILLAR A., JIMENEZ A., MANEZ S. — Pharmazie, 40 (10), 1985, 731.
14. WAGNER H. — Infrared Spectroscopy of Flavonoids, Oxford—London—Edimburg—New York—Paris—Frankfurt, Pergamon Press, 1964.

6.1.1. Sophorae flos

Acest produs este constituit din bobocii florali recoltaţi de la planta *Sophora japonica L.*, arbore din familia *Leguminosae*, denumit popular salcîm japonez. Fiind un arbore exotic, din China, Coreea şi Japonia, la noi în ţară este cultivat numai în scopuri ornamentale, găsindu-se prin parcuri, cimitire şi mai rar prin grădini.

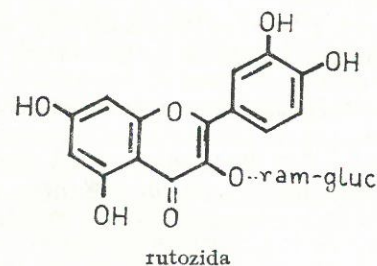
Este un arbore înalt de 20—30 m, cu frunze imparipenat compuse, formate din 5—11 foliole, cu flori galbene grupate în panicule piramidale terminale şi fructe sub formă de păstăi cărnoase, indehiscente, strangulate între seminţe, lungi, de 5—10 cm.

Obţinerea produsului. Se recoltează bobocii florali, cînd au ajuns la dimensiunea maximă şi au culoare verde gălbuie. Uscarea se face pe cale naturală, sau în uscătoare artificiale la temperatură de maximum 40 °C, pentru a feri produsul de brunificare. Uscarea se consideră terminată atunci cînd produsul se sfarmă bine între degete.

Caractere macroscopice. Bobocii florali au coloarea generală galben verzuie, în stare uscată, deoarece caliciul este de culoare verde pe cînd corola, nedesfăcută, are o tentă gălbuie. Desfăcută, la lupă, o floare prezintă o alcătuire tipic papilionată, formată dintr-un caliciu cu cinci dinţi, dintre care cei doi posteriori, mai mari şi rotunjiţi, şi o corolă din cinci petale alb verzui, cu nuanţă galbenă. Androceul este format din zece stamine libere (diferenţă de salcîmul obişnuit) şi un ovar super, stipitat. Lungimea unei flori este de 1—1,5 cm, gustul este uşor amărui, mucilaginos, iar mirosul lipseşte.

Caractere microscopice. Într-un preparat superficial, privit la microscop, se pot deosebi printre elementele florale obişnuite, peri tectori monocelulari, mai rar pluricelulari, foarte verucoşi, adesea recurbaţi la bază.

Compoziţia chimică. Componentul principal al bobocilor de salcîm japonez este rutozida, 3-rutinozida cvercetolului. Acest compus se găseşte în boboci în proporţie de 12—20%, dar D. Gr. Constantinescu şi colab., au stabilit un conţinut variabil de 13—34 g%. Conţinutul creşte rapid în perioada de maturare a bobocilor ca să scadă, tot aşa de rapid, imediat după înflorire.

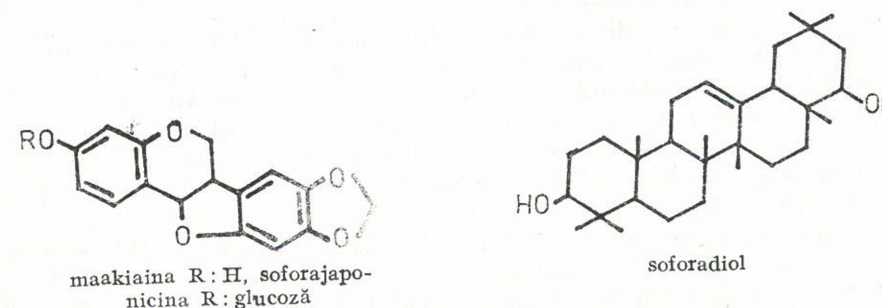


rutozida

Florile şi bobocii de salcîm japonez mai conţin soforajaponicina, care este un pterocarpan glicozidat (S. Shibata, Y. Nishikava, 1963) şi maakiaina care este agliconul său, soforaflavcnozida care este kempferol

,-3-soforozida, precum şi izoflavone aflate în cantitate mai mare în fruct ca soforicozida (genistein-4'-glucozida) şi soforobiozida (genistein-4'-soforobiozida) (C. P. Falshaw şi colab., 1964).

Mai conţin betulinol, soforadiol (un alcool triterpenic pentaciclic) (T. Kariyone şi colab., 1956), mucilagii pectine.



maakiaina R : H, soforajaponicina R : glucoză

soforadiol

Obţinerea rutozidei. Datorită importanţei sale terapeutice, în prezent se cunosc numeroase patente pentru fabricarea industrială a rutozidei, dintr-o varietate de materii prime vegetale. Cea mai eficientă dintre acestea, rămîn totuşi bobocii de salcîm japonez.

În general, se efectuează o extracţie la cald cu diverse concentraţii de metanol, sau alţi alcooli inferiori, se îndepărtează solventul, se reia cu apă la fierbere şi se lasă se depună rutozida brută, prin repaos la rece 12—24 ore. Rutozida brută, astfel obţinută, se decolorează şi delipidează cu solvenţi nepolari (benzen) şi printr-o nouă cristalizare la rece se obţine rutozida pură. Uneori se aplică separarea prin cromatografie pe coloană de diverşi adsorbanţi.

Se prezintă ca o pulbere fină, microcristalină, gălbuie sau gălbui cenuşie, insipidă, inodoră, cu p.t. = 185 °C.

Identificare. Extractul apos, obţinut prin fierberea cu apă a pulberii de flori, trebuie să prezinte pozitivă reacţia cianidolului, să producă o coloraţie verde cenuşie cu clorura ferică şi galbenă cu clorura de aluminiu. Cea mai eficientă identificare se realizează prin cromatografie pe strat subţire de celuloză sau poliamidă.

Determinare cantitativă. Farmacopeea Română Ed. VIII-a preconizează metoda de dozare gravimetrică a rutozidei din flori însă, deoarece atît în produsul ca atare cît şi în rutozida de extracţie este însoţită întotdeauna şi de o oarecare cantitate de cvercetol liber, provenit prin hidroliză, este bine să se utilizeze metoda fotocolorimetrică Constantinescu — Oţeleanu (1956), cu triclorură de stibiu. Mai sensibilă, această metodă permite, totodată, să se determine cele două substanţe una în prezenţa celeilalte. În produsul vegetal, Farmacopeea Română Ed. VIII-a cere un conţinut de cel puţin 12% rutozidă (P. 280, 1965). Farmacopeea Română Ed. IX-a prevede numai o determinare spectrofotometrică a rutozidei din substanţă sau preparate medicamentoase (p. 566, 1976).

Acţiune şi întrebuinţări. Produsul vegetal nu se foloseşte ca atare, ci numai ca materie primă pentru obţinerea rutozidei, în vederea utilizării sale în industria chimico-farmaceutică. Rutozida face parte din com-

ponența următoarelor produse farmaceutice: RUTOZID, comprimate ce conțin 0,02 g rutozidă pură; TAROSIN, comprimate de rutozidă asociată cu acid ascorbic; RUTOZID fiole, soluție injectată în propilenglicol; RUTIN—S, comprimate și unguent, obținute din produsul de condensare al rutozidei cu acidul epsilon-amino-caproic; VENORUTON, care este bi- sau tri-0-etoxirutozida.

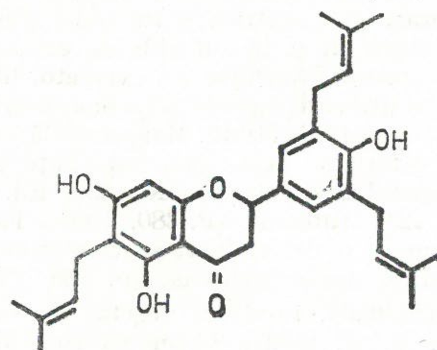
Rutinul este un diminuant al fragilității vasculare și permeabilității capilarelor sanguine. Se asociază la medicația diuretică, vazodilatatoare și sedativă. Se administrează în hemoragii și fragilitate vasculară, în boli infecțioase însoțite de creșterea permeabilității capilarelor (purpură de origine vasculară). De asemenea, pentru prevenirea accidentelor vasculare se administrează în boala hipertensivă. Este un bun adjuvant în pregătirea preoperatorie.

Este folosit pentru combaterea diatezelor hemoragice, hipertensiunii arteriale, aterosclerozei, a inflamației seroaselor (pleurezii, peritonite, poliartrite). Din acest punct de vedere preparatele VENORUTON și RUTIN-S s-au dovedit superioare rutozidei, ca atare. (Em. Grigorescu și colab. 1968). 0-hidroxietil-rutozida s-a dovedit a avea efect și în boala de radiație (H. Braun, 1970; K. H. Kärhcer, 1973; G. Müller și colab., 1973). Asociat cu cumarine VENORUTON a dat rezultate mulțumitoare ca anticoagulant și în afecțiuni venoase (H. Köstering și colab., 1985).

*

* *

În ultimele două decenii s-au intensificat cercetările în legătură cu studierea și a altor specii de *Sophora*. Cel mai mult a fost cercetată specia *Sophora subprostrata* Chun, cunoscută de mult timp în medicina tradițională chineză sub denumirea de Guang Dou-gen (K. Kyogoku și colab., 1972). În rădăcinile acestei specii au fost identificate substanțe flavonoide ca soforadina, soforanona, soforadocromena, soforanocromena, precum și esteri ai acidului cafeic, 1-maakiaină și genisteină (K. Kyogoku, 1973). De curînd au fost obținute și alte flavonoide care, ca și soforadina, sînt prenil-flavanone. Toate aceste substanțe au dovedit o netă acțiune antiulceroasă.



soforadina

Tot acțiune antiulceroasă a dovedit și flavona (2',4',7-trihidroxi-5-metoxi-8-hidroxiprenil-flavanona) (N. R. Farnsworth, G. A. Cordell, 1976) obținută din specia siberiană *Sophora flavescens* Ait. În aceeași specie au mai fost identificați alcaloizi ca matrina, baptifolina, anagerina, N-oxidul matrinei, soflanol și metil-cistină. De altfel, A. S. Sadykov și colaboratorii săi au identificat trei tipuri de alcaloizi în diferite specii de *Sophora*, și anume cu nucleu chinolizidinic, derivați de citizină și derivați de sparteină.

*

* *

Ca sursă vegetală de rutozidă, pretabilă extracției la nivel industrial, în afară de speciile de *Fagopyrum*, s-au dovedit și frunzele de *Eucalyptus macrorrhyncha*, al cărui conținut în rutozidă poate ajunge pînă la 8—10%.

Bibliografie

1. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U. — Farmacognozie, Edit. IMF—Iași, vol. I, 1974.
2. KYOGOKU K., HATAYAMA K., YOKOMORI S., SAZIKI R., NAKANE S., SASAJIMA M., SAWADA J., OHZEKI M., TANAKA I., — Chem. Pharm. Bull., 27 (12), 1979, 2943.
3. ABDEL-BAKY A. M., MAKBOUL M. A. — Fitoterapia, 52 (6), 1981, 257.

6.1.2. Betulae folium

Sub această denumire se înțeleg frunzele recoltate de la specia *Betula verrucosa* Ehr. (sin. *B. alba* L.; *B. pendula* Roth.; *B. lobulata* K.; *B. rombifolia* T.; *B. major*), denumită popular mesteacăn sau mesteacăn alb.

Se prezintă ca un arbore cu scoarța netedă, albă, care se desprinde în fîșii inelare de culoare albă ca hîrtia, are o înălțime de pînă la 20—30 m, cu ramuri pendule. Frunzele sînt triunghiular ovate sau romboidale, pețiolate. Florile sînt reunite în amenți, cei masculi lungi, cilindrici, apar în anul precedent și iernează descoperiți, pe cînd cei femeli scurți, ovoizi, apar la vîrful unor ramuri scurte, foliate, în anul înfloririi. Înflorește în februarie—martie, iar fructele sînt amare mici.

Specia, originară din America de Nord, este frecventă la noi prin zăvoaie, de-a lungul rîurilor și văilor din regiunea de cîmpie pînă în etajul montan inferior.

Caractere macro- și microscopice. Sînt frunze triunghiular-ovate sau romboidale, acuminate, cu marginea inegal dințată, glabre, pețiolate, lungi de 4—7 cm, cu o lățime de circa 4 cm. Pe nervurile frunzelor mature și la vîrful dinților marginali, pe ambele fețe, se pot observa glande brune.

Culoarea este verde, cu numeroase puncte brune. Prin conservare culoarea devine brun-roșietică, datorită polifenolilor care se oxidează. Posedă un miros slab aromat iar gustul este amărui.

Secțiunea transversală prezintă o structură heterogen asimetrică, cu un fascicol libero-lemnos colateral, protejat de două calote periciclice fibroase, sclerificate și rari peri tectori unicelulari, sclerificați. Perii glan-

dulari alcătuiţi dintr-o glandă pluricelulară cu celule dispuse radiar, cu un conţinut brun, corespund punctelor de culoare închisă de pe epidermă. Este prezent oxalatul de calciu sub formă de cristale prismatice şi druze, mai ales în vecinătatea periciclului.

Comopziţia chimică. Unii autori (E. Steinegger, R. Hänsel, 1963) atribuie, îndeosebi saponinelor, activitatea terapeutică a produsului, însă acestea se găsesc în cantitate de circa 3% şi sînt întrecute de cea a flavonozidelor. Ele sînt formate din derivaţi ai nucleului de lupan, aşa cum se poate constata din schema alăturată (fig. 287).

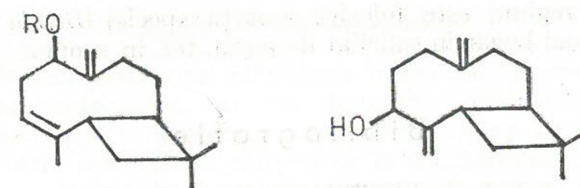
Denumirea	R_1	R_2
betulinol (betulină)	H,OH	CH_2OH
aldehida betulinică	H,OH	CHO
acetat de aldehidă betulinică	H,OAc	CHO
acid betulinic	H,OH	COOH
acid betulonic	=O	COOH
acetat de betulinat de metil	H,OAc	$COOCH_3$
acid platanic	H,OH	COOH
acid 3-dehidroplatanic	=O	COOH

Fig. 287 — Structurile derivaţilor cu nucleu lupanic

Ele sînt întrecute de activitatea diuretică a flavonoidelor, constituite din hiperozidă, miricetol-3-digalactozidă, 5-hidroxi-7,4'-dimetoxi-flavona, catehine (A. Elbanowska, F. Kaczmarek, 1966), dar la această acţiune probabil însă că participă, sinergic, şi unele componente terpenoidice.

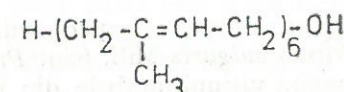
Frunzele de mesteacăn mai conţin 0,05—0,1% ulei volatil în compoziţia căruia s-a determinat salicilat de metil, acid behenic, α- şi β-cariofilen, cariofilen-oxid, α- şi β-betulenol, acetat de α-betulenil, precum şi un alcool alifatic triterpenic, betulaprenolul, probabil înrudit cu scvalenul (J. Bergman, B. O. Lindgren, C. M. Svahn, 1965).

Mai conţine o glicozidă fenolică, betulozida, al cărui aglicon, betuligenolul, este 1-hidroxi-4-(3-butanol)-benzenul, două glicozide ale linaloolului şi anume betulalbozida A (9-β-D-glucopiranozida-9-oxi-linalolului) şi



R = H α-betulenol β-betulenol

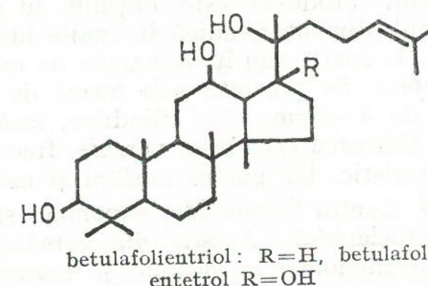
R = Ac · acetat de α-betulenil



betulaprenol

Fig. 288 — Derivaţi ai betulenolului

betulalbozida B (1-β-D-glucopiranozida 1-oxi-linalolului), precum şi doi fitosteroli, betulafolientriolul şi betulafolientetraolul. Alte componente sînt 5—9 taninuri catehice, glucide, vitamină C, substanţe rezinoase.



betulafolientriol : R=H, betulafolientetrol R=OH

Acţiune şi întrebuinţări. Frunzele de mesteacăn exercită o puternică acţiune diuretică, însă fără a prezenta iritaţii la nivelul ţesutului renal, ca în cazul administrării fructelor de ienupăr. Acţiunea sa terapeutică se datorează, de fapt, unui sinergism între flavone, saponine şi ulei volatil. Pe de altă parte însă, faţă de părerile de mai sus, devenite clasice, Elbanowska şi Kaczmarek (1965) au arătat că în frunzele tinere există o cantitate mare de saponine care au, dimpotrivă acţiune antidiuretică ; abia frunzele mature, conţinînd predominant flavone, dezvoltă acţiunea diuretică cunoscută. Astfel acţiunea cea mai intensă nu o au frunzele tinere, cînd se recomandă recoltarea, ci cele mature de la sfîrşitul verii, cînd conţin maximum de flavonozide şi minimum de ulei volatil şi saponine.

Frunzele de mesteacăn mai posedă proprietăţi diaforetice (sudorifice), avorizînd eliminarea acidului uric şi a colesterolului. Aceste acţiuni justifică utilizările sale ca antireumatic, fapt pentru care intră în compoziţia a numeroase specialităţi. Se mai administrează în febra tifoidă şi tifos, cu acţiune antitermică.

Intră în compoziţia CEAIULUI ANTIREUMATIC ŞI DIURETIC N.2

În unele regiuni este folosită scoarţa speciei *Betula lenta*, pentru conţinutul său mai bogat în salicilat de metil, tot în scopuri antireumatice.

Bibliografie

1. TSCHESCHE R., CIPER F., BREITMAIER E., — Chem. Ber. 110, 1977, 3111.
2. ILEA L., FILIPAŞ V., BAN I. — Symposium Flavonoidae, Cluj-Napoca, 1984.

6.1.3. Cerasi stipes

Produsul este format dintr-un amestec de pedunculi recoltaţi de la fructele mature ale arborilor *Cerasus vulgaris* Mill. (sin. *Prunus cerasus* L.). cireşul şi *Cerasus avium* (L.) Munch., vişinul, ambele din familia *Rosaceae*. Cireşul este originar din Europa, Asia occidentală şi Africa de Nord, pe cînd vişinul este răspîndit spontan în peninsula Balcanică şi Asia Mică. Ambii arbori sînt, în schimb, mult cultivaţi.

În urma unor cercetări exhaustive s-a constatat că produsul comercializat de către unităţile Plafar este constituit din pedunculi recoltaţi de la cireşul amar, cireşul de cultură şi de la vişin (Em. Grigorescu şi colab., 1964).

Obţinerea produsului. Produsul este obţinut în perioada recoltării fructelor pentru consumul alimentar, adică în lunile iunie—lulie. Uscarea are loc pe cale naturală, la soare, sau în uscătoare de mare capacitate.

Caractere macroscopice. Se prezintă sub formă de fragmente subţiri, de 0,5—1 mm, şi lungi de 4—5 cm. Sînt cilindrice, însă la cele două capete se lărgesc circular. Culoarea este brun verzuie, frecvent brun roşcate. Mirosul este slab caracteristic, iar gustul amărui şi astringent.

Compoziţia chimică. Conţin flavonoide, saponine, săruri de potasiu, taninuri catehice, proantocianidoli. Aceştia din urmă pun în libertate, prin solvoliză, un singur monomer antocianic şi anume, clorhidratul de cianidol. La dozare, în cozile de cireş s-a obţinut un conţinut de 4,2 g%, iar în cozile de vişin, 3,1 g%. Valoarea maximă a fost obţinută pentru pedunculii recoltaţi de la soiul de vişine „Morela neagră", ajungînd la 6,03%.

Dintre flavone, au fost identificate dihidrovogonina, genisteina, naringenolul şi cvercetolul. Dihidrovogonina este mai abundentă în codiţele de cireş.

Acţiune şi întrebuinţări. Acţiunea farmacodinamică este determinată de sinergismul dintre flavonoide, saponina şi săruri de potasiu. Reprezintă unul dintre cele mai utilizate diuretice vegetale. În tratamentul cu acest diuretic se recomandă administrarea de pînă la 5 litri decoct pe zi.

Intră în compoziţia CEAIULUI DIURETIC.

Produsul a fost oficializat în Farmacopeea Română Ed. VIII-a.

Bibliografie

1. NAGY L., RÁCZ G., — Symposium Flavonoidae, Cluj-Napoca, 1984.

6.1.4. Citrusbioflavonoide

Flavonele din pericarpul diferitelor fructe de la specii de citrice, cu acţiune capilar protectoare, au fost denumite „citrusbioflavonoide". Se folosesc, în acest scop, în deosebi, resturile de pericarp de lămîi, portocale, grapefruits, chitră, mandarine, rămase de la industrializarea acestor fructe pentru obţinerea de sucuri. Astfel de resturi sînt extrase cu soluţii alcaline diluate, apă fierbinte şi amestec de apă-izopropanol. De fapt, principiul activ din diverse specialităţi industriale, este constituit din concentrate, mai mult sau mai puţin purificate, din aceste extracte.

În cea mai mare parte sînt constituite din amestec de hesperidozidă şi eriodictiozidă (citrina lui Szent—Györgyi), dar mai sînt însoţite şi de alte flavonozide polimetoxilate, sau numai agliconii acestora. Un alt component important, dar care nu ajunge la concentraţia primelor două citate, este naringina.

Într-un studiu cantitativ privind concetraţia hesperidinei şi naringinei în cojile diferitelor specii şi varietăţi de portocale, Moastafa şi col., au furnizat valorile din tabelul 52.

TABELUL 52 B

Specia	Hesperidol	Naringenol
Citrus aurantium	10,00(±0,08)	3,26(±0,1)
Citrus sinensis var.		
sweet	4,06(±0,1)	3,50(±0,08)
Abo-surra	4,69(±0,1)	3,83(±0,09)
Baladi	6,25(±0,09)	4,58(±0,01)
Citrus nobilis	7,37(±0,07)	7,00(±0,07)
Citrus limonis	6,88(±0,08)	0,00(±0,00)

S-a experimentat, *in vitro*, efectul inhibitor al citroflavonoidelor asupra agregării plachetelor sanguine. Hesperidozida singură nu inhibă agregarea, ceea ce înseamnă că eriodictiozida este cea activă, cu alte cuvinte flavanona cu funcţia orto-difenolică liberă. Totodată, in vivo, soluţia de citroflavonoide reduce semnificativ stresul respirator provocat cu ADP.

O acţiune interesantă au arătat-o flavonele din frunzele de citrice, ca nobiletina, tangeritina, 5,4'-dihidroxi-6,7,8,3'-tetrametoxiflavona. Au fost puse în evidenţă corelaţii complexe între compuşii indicaţi şi rezistenţa diferitelor specii de *Citrus* faţă de atacul ciupercii *Deuterophoma tracheiphylla* (M. Piatellim, G. Impellizzeri, 1971).

În diferite preparate farmaceutice complexul flavonic din citrice este asociat cu diverse alte substanţe medicamentoase, dar în special cu acid ascorbic.

Bibliografie

1. MOASTAFA S. M. I., ATTIA I. A., HASSAN N. A. — Fitoterapia, 55 (5), 1984, 295.
2. ZARAGOZA F., IGLESIAS I., BENEDI J., FIDEZ-CORBEIRA P. — Fitoterapia, 56 (6), 1985, 343.

6.1.5. Crataegi folium, flos, fructus

În literatura de specialitate, inclusiv în Farmacopeea Română, se prevede că aceste produse sînt constituite din florile, însoțite sau nu de frunze, sau fructele mature, recoltate de la două specii de *Crataegus*: *C. monogyna* Jacq. (Lindman) și *C. oxyacantha* L., (sin. *C. laevigata* (Poiret) de Candolle), din familia *Rosaceae*. Ambele specii sînt denumite popular păducel.

În alte țări se recoltează aceste produse numai de la specia *C. oxyacantha*, pe cînd cercetări întreprinse în țara noastră au stabilit că în ceaiurile comercializate de Plafar se găsesc, aproape în exclusivitate, fructe și flori provenind de la specia *C. monogyna* (Em. Grigorescu, V. Nuțu, S. Cristea, 1961).

Se prezintă ca arbuști sau arbori de talie mică, răspîndiți în Europa, Asia, Africa de Nord și naturalizați în America de Nord, de multe ori cultivați. La noi sînt întîlniți în pădurile de șes și de munte, pe marginea zăvoaielor, în marginea culturilor, uneori cultivați în scopuri ornamentale.

Tufișurile foarte dese, prezintă numeroase ramificații prevăzute cu spini, cu frunze lobate dispuse altern și flori albe grupate în corimbi. Fructul este o drupă mică, de culoare roșie și care toamna conferă întregului arbust un aspect caracteristic.

Obținerea produsului. Florile se recoltează la începutul lunii aprilie cînd încep să se deschidă, cu indicația de a fi culese pe timp uscat, însorit. În caz contrar, îndeosebi dacă timpul este și umed, florile, foarte fine, se brunifică imediat. Se culeg prin strujire, evitînd ruperea cu un fragment mai lung al pedunculului, ceea ce descalifică produsul.

Uneori se culege întreaga inflorescență cu frunzele însoțitoare.

Transportul se face în coșuri de nuiele căptușite cu hîrtie, iar uscarea trebuie să fie rapidă, la 35 °C, în straturi subțiri, pentru a evita brunificarea.

Fructele se recoltează toamna, cînd au ajuns să aibă o culoare roșie vie, desprinzîndu-le cu mîna de pe arbuști, fără peduncul. La uscarea lor se pot utiliza temperaturi pînă la 70 °C, în uscătoare artificiale, asigurînd o bună ventilație și eventual întoarcerea lor din timp în timp.

Caractere macroscopice. Florile sînt constituite pe tipul 5, posedînd cinci sepale, cinci petale, 15—20 stamine, cu antere de culoare neagră la *C. monogyna* și de culoare roșie, la *C. oxyacantha*. Ovarul este unicarpelat la prima specie și bi- sau trilocular la cea de a doua.

Florile de *C. monogyna* prezintă un singur stil, în timp ce florile de *Crataegus oxyacantha* prezintă **2—3** stiluri.

Fructele sînt globuloase, ușor ovale, cu caliciul persistent la capătul anterior, zbîrcite în urma uscării, lungi de aproximativ 1 cm, de culoare roșie portocalie, roșie brună cînd se învechesc, avînd în interior unul sau 2—3 sîmburi ovali (după specia producătoare). Mirosul lipsește la ambele produse, pe cînd gustul este slab astringent la flori și dulceag, ușor astringent la fructe.

Caractere microscopice. Într-un preparat superficial din flori, se observă peri unicelulari, îngroșați, îndoiți la vîrf. În pulberea de fructe se poate

constata prezența celulelor pietroase de diferite forme și dimensiuni și a fragmentelor de parenchim cu cristale prismatice de oxalat de calciu.

Compoziția chimică. Asupra principiilor active din produsele vegetale obținute din speciile de *Crataegus*, s-au dus și se mai duc încă discuții. Deoarece atît florile, fructele, cît și frunzele conțin cantități apreciabile de flavonozide, le studiem la această clasă de compuși.

Cercetări întreprinse în R. P. Bulgaria (M. Nikolov, 1971—1973), au stabilit că în florile și frunzele de *C. monogyna* se găsesc aproximativ 17 compuși flavonici printre care amintim: cvercetol, kempferol, hiperozidă, cratezidă, luteolin-glucozida, vitexina (vitexol), saponaretina (saponaretol, izovitexol), orientina (orientol), monoacetil-homoorientina (monoacetil-homoorientol), vitexin-ramnozida (vitexol-2''-ramnozida), monoacetil-vitexin-ramnozida, saponaretin-ramnozida, orientin-ramnozida, homoorientin-ramnozida, 6,8-di-C-glucozil-apigenolul. Petricici și Servis au determinat 1,1—2,28% flavonozide exprimate în rutozidă, în produsul uscat.

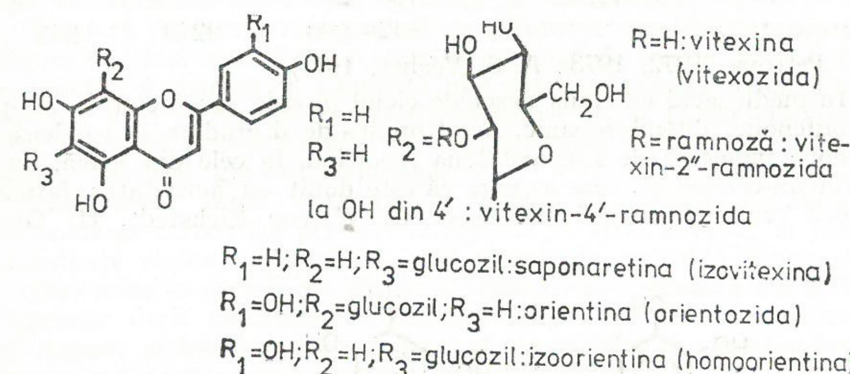


Fig. 289 — Structura derivaților de vitexină

După J. Fiesel (1965) în *C. oxyacantha* predomină vitexin-4'-ramnozida, pe cînd în *C. monogyna*, vitexin-(2''-acetilglucozil)-4'-ramnozida. Pe de altă parte, s-a mai stabilit că în frunze predomină, ca și în flori, derivații vitexinei, pe cînd flavonozida predominantă în fructe ar fi hiperozida. Într-un studiu privind concentrația în substanțe flavonice, exprimate în cvercetol, în frunzele de origine micro- și marcoblastică ale unor varietăți de *C. monogyna*, Kisgyörgyi și colab., au stabilit următoarele valori; în dinamică:

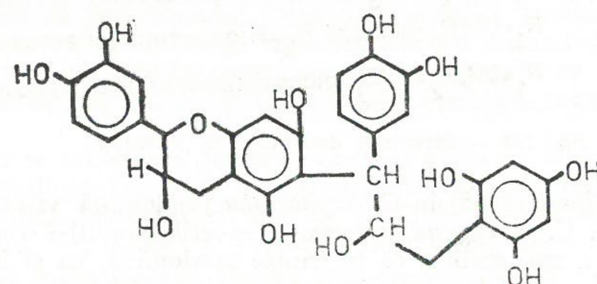
	Frunze de origine microblastică	
05.1983	*07.1983*	*09.1983*
0,776%	0,856%	0,986%
0,744—	0,872—	0,944—
0,760—	0,792—	—
	Frunze de origine macroblastică	
0,568%	0,516%	0,504%
0,640—	0,564—	0,616—

Încă mai de mult a fost pusă în evidenţă prezenţa L-epicatehinei şi a D-catehinei, alături de leucoantociani şi flobafene, mai ales în compoziţia fructelor (W. Rewerski, 1971). Studii întreprinse în Rusia au stabilit că în fructe se găsesc 0,42–1,54% taninuri catehice; 0,08–1% catehine libere şi leucoantociani. În fructele verzi se pot găsi 51,5–65 mg% flavonoide, în fructele verzi ajunse la dimensiunile maxime 81,4–92,1 mg%; la începutul coacerii 25,6–32,6 mg%; iar în fructele coapte 81,4–92,6 mg% flavonoide. Repartizate pe componente chimice, s-au obţinut următoarele rezultate:

	catehine mg%	*antociani mg%*	*leucoantociani mg%*
fructe verzi	232–360	290	980
fructe verzi la dimens. maxime	540–678	–	–
fructe la începutul coacerii	168–260	–	–
fructe coapte	542–680	3240	345

(V. P. Petrova, 1972, 1973; A. S. Vecher, 1971).

În mediu acid catehina deschide ciclul piranic, conducînd la un produs polifenolic, difenilpropanic. Acest produs de degradare se condensează cu o nouă moleculă de L-epicatehină rezultînd, în cele din urmă, un dimer, flavan-condensat, care se pare că este dotat cu activitatea farmacodinamică cea mai intensă (H. Boser, K. W. von Eickstedt, H. Giretz, 1962).



flavan condensat

Alţi autori consideră a exista şi procianidoli, sau chiar un biflavan (4,8-bis-epicatehina). Astfel de derivaţi pot fi însă intermediari în procesul de flobafenizare al leucoantocianidolilor şi catehinelor (W. Reverski, 1971). Acţiune farmacodinamică, altădată socotită ca principală, au şi corpii cu reacţie acidă şi structură triterpenică pentaciclică, care au fost descoperiţi în număr destul de mare în florile şi fructele de *Crataegus*. (U. Fiedler, 1956). Aceştia sînt acizii ursolic, oleanolic, crategolic (2α-hidroxi-oleanolic), acantolic şi neotegolic. Acidul neotegolic este un izomer al acidului crategolic, iar acidul acantolic este un derivat trihidroxi-monocarboxilic cu structură, de asemenea, triterpenică pentaciclică.

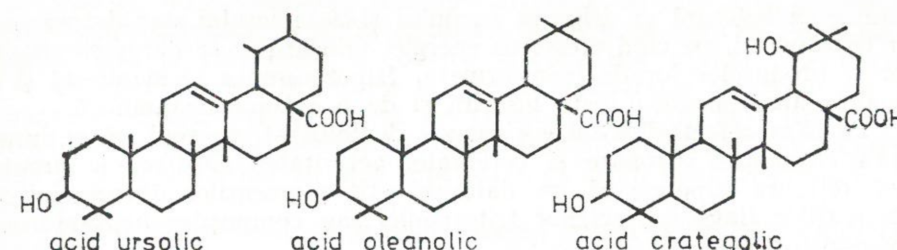


Fig. 290 — Structurile acizilor triterpenici

Un al treilea grup de principii active, după toate probabilităţile, sau cel puţin substanţe care alcătuiesc complexe sinergice, este constituit din derivaţi aminici ca: etilamină, dimetilamină, trimetilamină, izobutilamină, izoamilamină, etanolamină (colamină), colină, acetilcolină, ca şi aminopurine ca adenina, adenozina, guanina şi acidul uric.

În afară de aceste trei grupuri de substanţe considerate ca principii active au mai fost identificaţi o serie de compuşi, în frunze, flori şi fructe, ca esculozidă (existentă în cantitate mai mare în scoarţa arbustului), β-sitosterol, acid clorogenic şi cafeic, vitamine B_1 şi C (30–120 mg% în fructe), caroteni (0,2–2,9 mg%) (H. Cekolinskaia, I. I. Tesisy, 1974). De asemenea, sorbitol, glucoză, zaharoză.

Identificare. După DAB IX, se identifică substanţele flavonice şi acizii polifenol-carboxilici prin cromatografie pe strat subţire, în prezenţă de substanţe etalon, acid cafeic, acid clorogenic, rutozidă, hiperozidă.

Determinarea cantitativă. Pe cînd Farmacopeea Română ed. a VIII-a nu prevede decît determinarea extractivului, DAB IX fotoclorimetrică.

Acţiune şi întrebuinţări. La început s-a stabilit că acţiunea farmacodinamică principală a preparatelor de *Crataegus* este cea de sedativ cardiac şi nervos, fiind uneori recomandat ca înlocuitor de valeriană. Mai apoi s-a pus, însă, în evidenţă acţiunea vasodilatatoare asupra coronarelor.

Mai întîi s-a considerat că adevăratele principii active sînt acizii triterpenici, cercetări mai aprofundate arătînd însă că aceşti acizi izolaţi în stare pură, şi sub formă de săruri, nu posedă nici un fel de activitate sedativ-cardiacă şi slabă vasodilatatoare.

Prima proprietate semnificativă care a condus la utilizarea în terapeutică a preparatelor de păducel, a fost activitatea cardiovasculară. A fost pusă în evidenţă acţiunea simpatolitică, hipotensivă, vasodilatatoare şi sedativă asupra SNC. Acţiunea asupra miocardului este aproape nulă, ea exercitîndu-se direct asupra vaselor, dilatîndu-le.

Calea de administrare a preparatelor, per os sau intravenos, nu aduce nici o schimbare calitativă a acţiunii. Acţiunea tonogenă asupra muşchiului cardiac se pare că este legată de pigmenţii antocianici, şi probabil de leucoantociani, pe cînd acizii triterpenici posedă o activitate coronardilatatoare. Injectarea intravenoasă a unui extract alcoolic la cîine, determină o dilatare a vaselor coronare, măreşte activitatea respiratorie şi diminuează conţinutul în oxigen al sîngelui.

Fracţiunile flavonice determină o economisire a consumului de oxigen, provoacă dilatarea coronarelor şi acţionează favorabil asupra cordului.

Acţiunea în legătură cu irigarea cordului şi a creierului s-ar datora acizilor triterpenici, pe cînd creşterea energiei miocardice se datoreşte flavonelor şi produselor lor de transformare. Hipotensiunea se manifestă şi la animalele atropinizate şi este însoţită şi de o acţiune histaminică.

Pe baza cercetărilor întreprinse s-a demonstrat, pe rînd, că acţiunea asupra circulaţiei coronare şi cerebrale, activitatea cardiacă şi circulatorie, acţiunea hipotensivă, se datoresc atît pigmenţilor antocianici cît şi derivaţilor flavonici, acizilor triterpenici sau compuşilor heptahidroxi-flavan-glicozidici.

S-a încercat să se facă corelări între conţinutul în diversele principii active şi acţiunea farmacodinamică. Astfel triterpenele care se găsesc în fructe în cantităţi de 1,19—3,58% sînt mai abundente în fructele imature, şi în cantitate mai mare în flori şi frunze decît în fructe (I. I. Cekolinskaia, 1980).

Fracţiunea flavonoidică izolată din florile de *Crataegus*, conţinînd 27,2% hiperozidă şi 10,6% vitexin-ramnozidă, contribuie la creşterea debitului coronarian cu 57%, pe cînd fracţiuni cu doar 8% hiperozidă şi 20,4% vitexin-ramnozidă, îl face să crească doar cu 15% (J. Sajner, 1958). Unii autori atribuie aceiaşi acţiune, în bună parte, 1-catehinei din frunze (W. Schwabe, 1960). În cercetările recente s-au dovedit deosebit de activi oligomerii procianidolilor şi, dintre aceştia, în special flavan condensatului (brevet japonez, 1960).

Acţiune hipotensivă au mai arătat şi colina şi acetil-colina (V. S. Satine, 1965).

În cercetări mai recente (1985), s-a injectat intravenos soluţie de hiperozidă extrasă din păducel, la cîine cloralozat, în doze de 1 mg/kg, perfuzat 30 minute cîte 0,1 mg/kg/minut. La început, s-a înregistrat o cădere foarte importantă a presiunii arteriale, de 72 mm Hg, care se reduce după 5 minute, ca la 30 minute să fie de 25 mm Hg, $p<0,05$, întovărăşit de o scădere a rezistenţei arteriale sistemice.

Hiperozida nu aduce, deci, decît un efect hipotensiv trecător şi un efect vasodilatator periferic, puţin susceptibil de a explica efectele antihipertensive ale extractului total.

G. Pintilie şi colab. au folosit un preparat debalastat, cu un conţinut de minimum 10% flavonozide, exprimate în rutozidă, pentru determinarea acţiunii în insuficienţe coronariene şi miocardice, în deficienţe cardiovasculare datorate hipertensiunii şi nevrozelor cardiace.

Cristescu şi colab. au folosit, la rîndul lor, extracte flavonoidice din flori şi frunze de *Crataegus monogyna*. S-au urmărit efectele hemodinamice coronariene şi sistemice, performanţa cardiacă şi toxicitatea acută. S-a folosit un model experimental original, realizat pe iepure, prin determinarea continuă a debitului coronarian (măsurat prin determinarea pletismografiei de impedanţă), a tensiunii arteriale (prin cateterism arterial şi conectarea la un traductor de presiune) şi a derivatei acesteia (dT/dt). Pentru prelucrarea datelor obţinute s-au folosit două programe implementate pe calculator (Prelstat şi Prelgraf).

Rezultatele obţinute în urma determinărilor au arătat că extractele flavonoidice cercetate, administrate intravenos, în doză de 20 mg/kg, determină creşterea debitului coronarian cu 40%, scăderea rezistenţei co-

ronariene cu 40%, scăderea tensiunii arteriale cu 20—30% şi creşterea performanţei cardiace cu 19%. Studiul a dovedit că doza de 4000 mg/kg, administrată pe cale orală la şoarece, a constituit o doză bine tolerată.

Concomitent, s-a întreprins un studiu comparativ al extractelor preparate de autori, faţă de lactat de prenilamină (2 mg/kg), izosorbid dinitrat (0,25 mg/kg) şi preparatul bulgăresc CRATAEMON. S-a constatat că preparatele autorilor au fost superioare, ca efect, medicamentului CRATAEMON.

Într-o altă serie de experienţe, aceiaşi autori au stabilit, cu extracte îmbunătăţite calitativ, un efect coronaro-dilatator manifestat printr-o creştere a debitului cu 50—73% şi o scădere a rezistenţei coronare cu 60%. Efectul asupra circulaţiei sistemice s-a manifestat prin scăderea presiunii arteriale cu 30—35%.

Beuscher a determinat creşterea fagocitozei şi activitatea enzimatică lizozomală pe macrofagi peritoneali de şoarece. Macrofagii induşi printr-o singură aplicare cu un preparat vegetal de ridicare a rezistenţei (ESBERITOX) au demonstrat că macrofagii activaţi cu tioglicolat posedă, în cultură, o activitate a hidrolazelor lizozomale şi o fagocitoză crescută faţă de *Staphylococcus aureus*.

Toate acestea conduc la concluzia că acţiunea farmacodinamică şi terapeutică a păducelului, nu se datoresc unei singure substanţe, sau unei grupe limitate de substanţe chimice ci tuturor principiilor care se asociază. Cu alte cuvinte, sub acest aspect, nu trebuie restrînsă utilizarea sa la manifestarea majoră a unei singure componente ci trebuie considerată activitatea conjugată a unui *fitocomplex*.

Preparatele de *Crataegus* induc o mai bună circulaţie la nivelul coronarelor, ceea ce are drept rezultat scăderea predispoziţiei la accesele de angor, ca şi la înlăturarea tulburărilor coronariene subiective.

Acţiunea imediată asupra celulelor musculare ale cordului are drept rezultat o mai bună hrănire a acestora şi, prin aceasta, intensificarea acţiunii lor. Relaţia circulaţie—tonus este mult îmbunătăţită, printr-o reglare şi normalizare a activităţii inimii. În acest fel se poate explieca scăderea tensiunii arteriale, deoarece o acţiune hipotensivă directă nu a fost dovedită.

Preparatele de păducel au dat rezultate bune şi în tratamentul tulburărilor de ritm cardiac. Acţionează în sensul eliminării extrasistolelor de orice geneză şi a înlăturării acceselor de tahicardie paroxistică.

Cercetări recente au demonstrat acţiunea de beta-blocant a extractelor totale de păducel.

Preparatele de *Crataegus* se recomandă în degenerări ale cordului şi scleroză coronariană la persoane în vîrstă, pentru tratamentul unui cord hipertonic, în insuficienţă a miocardului după boli infecţioase şi aritmii cardiace. În tratamentul sclerozei coronariene şi angor pectoris, se recomandă *cura* cu preparate de păducel, dat fiind aproape completa sa lipsă de toxicitate.

După cercetări mai recente, aceeaşi acţiune de îmbunătăţire a circulaţiei o au preparatele de păducel şi la nivel cerebral. Alfuxul de sînge creşte, consumul de oxigen este mărit, chiar randamentul în folosirea randamentului oxigenului este îmbunătăţit.

Se administrează sub formă de tinctură şi extract fluid, picături sau preparate autolizate. Intră în compoziţia CEAIULUI CALMANT CARDIAC, ANTIASMATIC, a CEAIULUI PENTRU HIPERTENSIVI, a preparatului EXTRAVERAL.

Bibliografie

1. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U. — Farmacognozie, Edit. IMF—Iaşi, vol. I, 1974.
2. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. — Farmacognozie, vol. I, Edit. IMF—Bucureşti, 1979.
3. PETRICIC I., SERVIS L. — Acta Pharm. Jugosl., 27, 1977, 75.
4. TASKOV M. — Acta Physiol. Pharmacol., 3 (4), 1977, 53.
5. MANOLOV P. — Dokl. Bolg. Akad. Nauk, 30 (7), 1977, 1071.
6. CEKOLINSKAIA I. I. — Vestsi Akad. Nauk RSSR, Ser. Biol., 4, 1980, 73.
7. BÉZANGER-BEAUQUESNE L., PINKAS M., TORCK M., TROTIN F. — Plantes médicinales des régions tempérées, Maloine S. A. Ed., Paris, 1980.
8. BEUSCHER N. — Arzneim. Forsch., 32 (1), 1982, 134.
9. CRISTESCU AL., MARCUS D., BĂLĂCEANU L., CILIANU ŞT., PETRESCU L., PINTILIE G. — Symposium Flavonoidae, Cluj-Napoca, 1984.
10. KISGYÖRGYI Z., FÜZI I., MARTON A. — Symposium Flavonoidae, Cluj-Napoca, 1984.
11. LIÈVRE M., AUDRIEN J. L., BACONIN A. — Ann. pharm. franc., 43 (5), 1985, 471.
12. PINTILIE G., HARLES A., PETRESCU L., STOIAN V., TEOTEOI N., NICHIFORESCU E., GEOGESCU D. — Simpozion „Plantele medicinale — realizări şi perspective", Piatra Neamţ, 1986.
13. * * * Deutsche Arzenibuch, IX-Ed., 1986.

6.1.6. Fagopyri herba

Produsul este alcătuit din părţile aeriene înflorite ale plantei *Fagopyrum esculentum* Moench. (sin. *F. sagyttatum* Gilib), hrişcă, sau de la specia *F. tataricum* (L.) Gaertn., sau hrişcă tătărască, ambele din familia *Polygonaceae*.

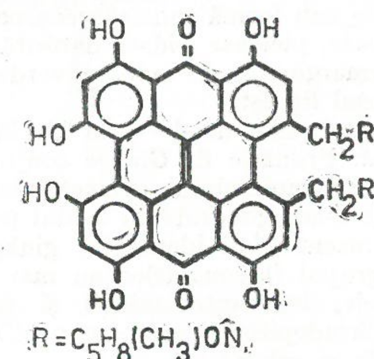
Sînt plante ierbacee înalte de 30—60 cm, cu tulpini care se pigmentează în roşu violaceu la maturitate (*F. esculentum*), cu frunze alterne şi flori dispuse în raceme spiciforme, axilare. Fructul este o nuculă trigonă cu muchii ascuţite şi netede (*F. esculentum*) sau cu muchii obtuze la *F. tataricum*.

Specia este de origine asiatică dar la noi, ca şi în alte părţi este cultivată, îndeosebi în scopuri alimentare, însă şi ca plantă furajeră, meliferă şi medicinală.

Obţinerea produsului. Se recoltează prin cosire, de la începutul perioadei de înflorire pînă cînd apar primele fructe. Uscarea se face în cîmp, la soare iar seminţele se sortează prin treerare.

Caractere macroscopice. Tulpinile ramificate la partea superioară, sînt roşietice sau verzi către bază, cu frunze peţiolate, cordat-sagitate, ascuţite la vîrf, de regulă mai lungi decît late (*F. esculentum*), sau cu lăţimea mai mare decît lungimea (*F. tataricum*), prevăzut cu o ohree scurtă. Inflorescenţele, cu flori albe sau rozee, sînt formate din ciorchini scurţi, axilari sau terminali. Floarea este alcătuită dintr-un perigon cu cinci lacinii concrescute la bază, 8 stamine dispuse în două rînduri, fiecare cu cîte o glandă nectariferă la bază, ovar super cu trei stigmate.

Compoziţia chimică. Principiul activ al produsului este constituit din rutozidă, totalitatea substanţelor flavonice ajungînd, în produsul uscat, pînă la 5%. Mai conţine alături de rutozidă, cvercetol liber, antocianozide, un derivat antrachinonic, asemănător hipericinei, denumit fagopirină. Fructele conţin acizi graşi ca acid cerotic şi octacosanoic.



fagopirina

De curînd, din *F. tataricum* a mai fost izolată o substanţă flavonică şi anume cvercetol-3',4',5,7-tetra-0-metil-3-β-0-rutinozida (tetrametoxi-rutozidă).

Acţiune şi întrebuinţări. Partea aeriană înflorită serveşte ca materie primă pentru extracţia industrială a rutozidei. Înainte de introducerea în exploatare a florilor de *Sophora japonica*, constituia, în ţara noastră, materia primă exclusivă pentru fabricarea rutozidei. După anumite caractere, rutozida din hrişcă se deosebeşte de cea din *Sophora*, care se pretează mai mult pentru obţinerea comprimatelor decît a soluţiilor injectabile.

Seminţele sînt utilizate în alimentaţie, dar la utilizare îndelungată pot conduce la fagopirism, prin fotosensibilizare datorită fagopirinei; acelaşi lucru se poate întîmpla cu animalele cu blană albă, care au consumat partea aeriană şi sînt expuse la soare.

Bibliografie

1. SAXENA V. K., SAMAIYA G. C. — Fitoterapia, 58 (4), 1987, 283.
2. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. — Farmacognozie, Edit. IMF—Bucureşti, vol. I, 1979.

6.1.7. Ginkgo bilobae folium

Reprezintă frunzele arborelui *Ginkgo biloba* L., din familia *Ginkgoaceae*, originar din China şi Japonia, denumit în ţările de baştină arborele templier japonez sau arborele celor 40 de steme. La noi se cultivă în scopuri ornamentale, datorită portului său frumos. Poate ajunge pînă la 40 m înălţime şi se caracterizează prin ramurile care sugerează nervurile din acoperişul pagodelor şi prin frunzele sale care, în timpul toamnei capătă o coloraţie aurie strălucitoare.

Caractere macroscopice. Frunzele posedă o formă caracteristică, bilobată, în sensul că de-a lungul nervurii mediane, la partea superioară sînt mai mult sau mai puţin sectate, ceea ce împarte frunza în doi lobi. Lung peţiolate, au o formă de evantai, cu baza triunghiulară iar marginea superioară, semicirculară. Posedă numeroase nervuri care pornesc de la baza peţiolată, desfăşurîndu-se sub formă radiară ceea ce contribuie la aspectul de evantai. Sînt groase, pieloase, ridate datorită nervurilor, cu marginea superioară inegal emarginată, de culoare verde deschis. Gustul este slab astringent iar mirosul lipseşte.

Lungimea, fără peţiol, este de 4—6 cm iar lăţimea de 6—8 cm.

Compoziţia chimică. Frunzele de *Ginkgo* conţin substanţe flavonice, îndeosebi ca glicozide ale kempferolului, cvercetolului şi luteolului, primele două fiind sub formă de 0-acil-glicozide cu acidul p-cumaric. Mai conţine biflavonoide, pînă în prezent fiind identificat ginkgetolul, izoginkgetolul şi bilobetina. Tot din grupul flavonoidelor au mai fost puse în evidenţă aproape toate catehinele, leucoantocianidoli şi procianidoli-dimeri (W. Baker şi colab., 1963). Sciadopitizina este tot o biflavonă, descoperită în anul 1971 (B. K. Handa şi colab.).

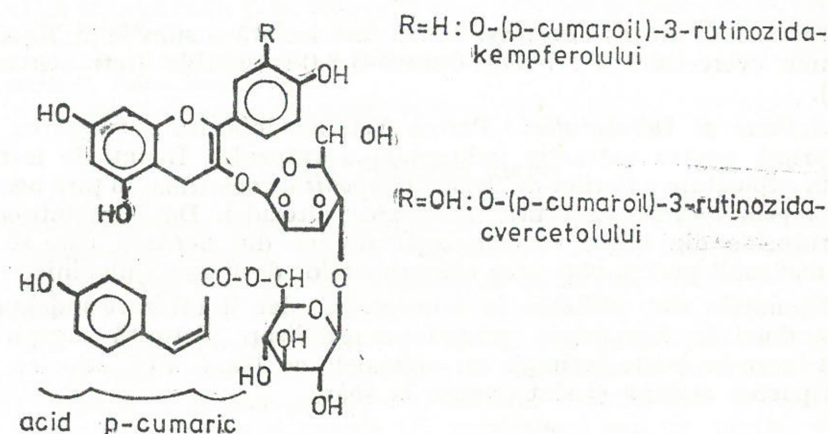


Fig. 291 — Structuri ale unor compuşi flavonozidici

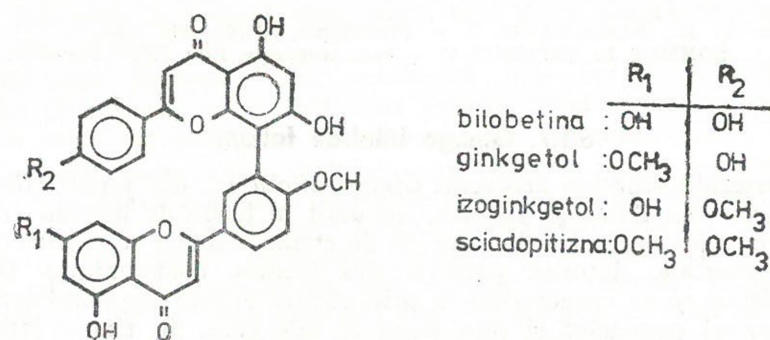
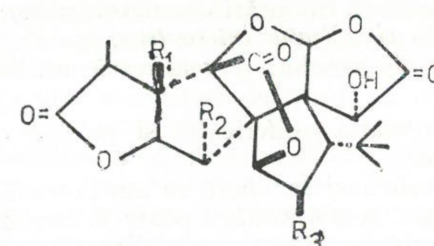
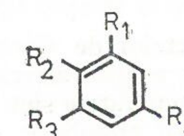


Fig. 292 — Biflavonoide structuri



ginkgolid	R_1	R_2	R_3
A	OH	H	H
B	OH	OH	H
C	OH	OH	OH

Fig. 293 — Structuri ale gincolidelor A, B şi C



	R_1	R_2	R_3	R_4
bilobol	$-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_5-CH_3$	H	OH	OH
ginkgol	- " - " -	H	OH	H
acid ginkgolic	- " - " -	COOH	OH	H
acid ginkgolinic	$-(CH_2)_{13}-CH_3$	COOH	OH	H

Fig. 294 — Derivaţi ai acidului ginkolic din fructe

Au mai fost puse în evidenţă lactone diterpenice, ginkgolidele A, B şi C, precum şi 2 lactone sescviterpenice, bilobalidul şi bilobanona (H. Kimura, 1962). Mai conţin β-sitosteril-glucozida, acid şikimic, pinitol (3-metoxi-inozitol).

În fructe au fost găsiţi acizi cu structură interesantă, alchil fenolici ca acidul ginkgolic şi fenolii bilobol şi ginkgol. Acidul ginkgolinic este derivatul hidrogenat al acidului ginkgolic (F. Feng—Yung şi colab., 1952).

Acţiune şi întrebuinţări. Preparatele de *Ginkgo* acţionează, în primul rînd, ca angioactivatori. Ca şi la crataegus, este vorba de un fitocomplex cu predominenţa flavonoidelor. Se pot considera trei acţiuni de bază ale unor astfel de preparate.

— acţiunea asupra microcirculaţiei;
— asupra circulaţiei periferice;
— asupra circulaţiei venoase.

Extractul din frunze proaspete de *Ginkgo* denumit TEBONIN, are o acţiune vasodilatatoare şi proprietăţi de stimulare a circulaţiei, mai ales la nivelul arterelor mici şi medii, din zonele mai profunde. Viteza de circulaţie în zona capilară şi în porţiunile terminale ale capilarelor creşte la administrarea de TEBONIN.

Din această cauză, se administrează în tulburări circulatorii de gradul 1 şi 2. Parcursul se lungeşte astfel în *claudicatio intermitens*, iar în maladia Raynaud şi alte stări spastice, ale vaselor, se realizează ameliorări subiective.

TEBONIN nu activează doar circulaţia periferică ci şi pe cea cerebrală, în special în scleroza cerebrală.

Senzaţia de ameţeală la persoanele mai în vîrstă se ameliorează iar capacitatea de reţinere se îmbunătăţeşte. Astfel, *Ginkgo* poate fi considerat un bun geriatric, şi anume un fitogeriatric. Constatările clinice arată că influenţează favorabil simptomatologia psihică, labilitatea afectivă, capacitatea de reţinere şi rezistenţa la oboseală a persoanelor în vîrstă. De asemenea, *Ginkgo* poate fi un remediu în angiopatia diabetică, atît de greu influenţabilă pe cale medicamentoasă.

Un al treilea domeniu de indicaţii a extractelor de *Ginkgo*, sînt afecţiunile venoase unde efectul nu se produce doar asupra arteriolelor ci şi asupra capilarelor şi venulelor. Din acest motiv, preparatele sînt indicate în tratamentul complexului varicos, sindromului post trombotic şi *ulcus cruris varicos*. În tratamentul acestor afecţiuni se administrează în asociere cu Heptaminol şi Rutozid.

Pentru înregistrarea, la administrarea orală, a unui efect vizibi dozele trebuie să fie suficient de mari. Este de specificat că lipsa de toxicitate oferă posibilitatea unui dozaj convenabil.

Astfel, *Crataegus* şi *Arnica* influenţează coronarele, usturoiul şi *Ginkgo* vasele periferice. Toate stimulează circulaţia cerebrală, însă dintre ele *Ginkgo* este cea mai activă.

Aşa cum s-a arătat însă, *Ginkgo* acţionează şi în tratementul varicelor, ceea ce îl face să constituie o verigă de legătură spre venotropele de predilecţie, cum ar fi preparatele de castan.

Medicamentul TANAKAN, conţinînd un extract de *Ginkgo*, se utilizează în insuficienţă circulatorie cerebrală, sechele după accidente vasculare cerebrale şi traumatisme craniene, tulburări vasculare periferice, afecţiuni neuro-senzoriale de origine circulatorie.

Cercetări privind repartiţia şi eliminarea compuşilor bioactivi din *Ginkgo biloba*, pe şobolani, au arătat că parte din ei se găsesc în tractul gastro-intestinal, rinichi, plasmă, muşchi şi ficat, fiind eliminaţi destul de repede. Partea cea mai mare se găseşte, însă, în diferitele compartimente cerebrale (cortex, cerebel, trunchi) iar remanenţa lor în aceste zone este de 6—16 ori mai mare ca în plasmă. În aceeaşi măsură se acumulează în ochi, tiroidă şi suprarenale. De altfel, Schaffler şi Reeh, au cercetat influenţa extractului (TEBONIN) asupra reacţiei oculomotorii şi a unor reacţii complexe, la hipoxie, pe voluntari. Trebuie menţionat că preparatele de *Ginkgo* au o acţiune mult mai evidentă la bolnavi, decît la subiecţi sănătoşi.

Tot pe voluntari, pe grupe de vîrstă, între 57 şi 77 ani, pacienţii trataţi dovedesc o îmbunătăţire vizibilă a timpului de reacţie în teste de apreciere a capacităţii intelectuale şi de vigilenţă. Cu cît pacientul este mai vîrstnic, medicaţia este mai eficientă; la pacienţii mai tineri efectul fiind mai puţin vizibil, aşa cum au arătat Gessner şi colab.

Kiegelstein şi Heuer au determinat capacitatea de supravieţuire a şoarecilor supuşi unei hipoxii normobare (3,5% O_2), la administrarea unor substanţe cunoscute a avea sau nu astfel de acţiuni. Preparatele de *Ginkgo* s-au arătat mai active decît cele cu vincamină sau DH-ergocristină.

Preparatele de *Ginkgo* au fost utilizate, din cele mai vechi timpuri, în medicina tradiţională chineză şi japoneză. Extractul de frunze a fost folosit ca tuberculostatic, pe cînd cel obţinut din sarcotesta seminţelor ca antiasmatic, antibronşitic şi antigonoreic. De asemenea, inhibă activitatea unor dehidrogenaze.

Prin conţinutul în substanţe flavonoide, preparatele de *Ginkgo* dau bune rezultate şi în cosmetologie, favorizînd secreţia sebacee a pielei uscate sau deshidratate (P. Rovesti, 1974). Stimulează sinteza prostaciclinelor din pereţii vaselor şi acţionează în sensul inhibării sintezei de tromboxan.

Bibliografie

1. TOPA E. — Acta Bot. Horti Bucurestiensis, 1977—1978, p. 41.
2. VINCIERI F. F., VINCENZINI M. T., VANNI P. — Riv. Ital. EPPOS, 63 (2), 1981, 79.
3. SCHAFFLER K., REEH D. W. — Arzneim. Forsch., 35 (II)/8, 1985, 1283.
4. GESSNE B., VOELP A., KLASSER M. — Arzneim. Forsch., 35(II)/9, 1985, 1459.
5. KRIEGELSTEIN J., HEUER H. — Arzneim. Forsch., 36(II)/11, 1986, 1568.
6. DRIEU K., MOREAU J. P., ECK C. R., MCCABE J., SKINNER S. — Flavonoids and Biflavonoids, Akad. Kiadó, Budapest, 1986.

6.1.8. **Helichrysi flos (Stoechados citrini flos)**

Sînt părţile aeriene înflorite ale speciei *Helichrysum arenarium* DC, compozită înîlnită frecvent prin zona colinară, pe terenuri şi coaste nisipoase, însorite, denumită popular siminoc. Este originară din toată zona temperată a Europei. Deoarece, în medicina tradiţională este condiţionată şi comercializată sub formă de buchete, produsul vegetal uscat a fost denumit flori de siminoc.

Este o plantă mică, herbacee, de 10—30 cm înălţime, cu frunze alungit lanceolate, pufoase, cu flori de tip compozee, de culoare galbenă.

Caractere macroscopice. Inflorescenţele sub formă de corimbi, conţin calatidii scarioase, avînd în centru flori tubuloase, galbene în centru, iar pe margini bracteele de un galben auriu strălucitor. Deoarece îşi păstrează forma şi culoarea nealterate şi după uscare, lăsînd impresia de la început a fi uscate, se mai numesc şi flori de paie sau imortele.

Compoziţie chimică. Produsul vegetal conţine în special flavonoide, în număr mare şi care pot fi clasificate după structură astfel:

calcone: izosalipurpozida

flavone: heterozide ale luteolului şi apigenolului

flavonoli: galangol (5,7-dihidroxi-flavonol), kempferol, cvercetol şi glicozidele lor; compusul B al lui Hänsel este 6,7,8-trimetoxi-5-hidroxiflavonol

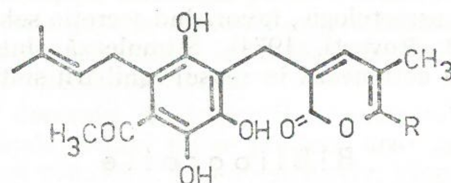
flavanone: naringenol şi heterozidele sale

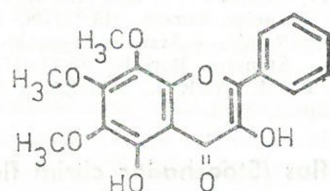
Flavonozida predominantă se pare că este naringenol-5-glucozida, denumită şi helicrizină. Helicrizina A este izomerul (—)-glucozidic, în timp ce helicrizina B reprezintă un amestec de diastereomeri ai sali-

purpozidei. Izosalipurpozida este 2', 4', 6', 4-tetrahidroxi-calcon-6-0-glucozida, care se pare că este însă un artefact. Tot o calconă este şi izohelicrizina (G. Clair şi colab., 1978).

Într-un studiu cantitativ, Ionescu şi colab., au determinat în produsul uscat 4,69% flavone totale şi 0,34% izohelicrizină.

Din siminoc, R. Hänsel şi colab., (1965) au izolat pentru prima dată un auronol. De asemenea, au mai fost identificaţi doi compuşi fenolici arenolul şi izoaurenolul, care mai conţin în formulă, alături de nucleul benzenic un nucleu piranic (J. Vrcok şi colab., 1971).





arenol: $R=CH_3$, izoarenol $R=C_2H_5$, auronol (3,5-dihidroxi-6,7,8-trimetoxi-flavona)

Într-un studiu pe mai multe specii de *Helichrysum*, Bohlmann a pus în evidenţă existenţa unui număr de hemiterpenilflavone, alături de alte terpenoide.

Parfumul florilor de siminoc este dat de un ulei volatil, iar buchetul acestuia de o metoxi-7-hidroxi-ftalidă şi de glucozida sa. Uleiul volatil este format din α-pinen, camfen, β-pinen, mircen, limonen, cineol, dimetil-4, 7-octen-6-on-3, linalool, 4-terpineol-1, borneol, acetat de neril, nerol, propionat de neril, geraniol, 2,5,7,9-tetrametil-2-decen-6, 8-diona. Prin antrenare cu vapori de apă se obţine din produsul uscat un randament de 1%, pe cînd prin extracţie cu solvenţi volatili 2,5–9% (L. Peyron şi colab., 1978).

G. Clair deosebeşte mai multe sortimente de siminoc şi anume:
imortele de Estérel de la *H. stochas*
imortele de Corsica de la *H. italicum* ssp. *sertinum*;
imortele iugoslave de la *H. angustifolium*, *H. arenarium* şi probabil şi *H. plicatum*.

În medicina tradiţională din diverse ţări, *H. arenarium* mai este amestecat cu speciile *annuum*, *bracteatum*, *viscosum var. bracteatum*, *angustifolium*, *graveolens*, *krausli*, *orientale*, *poliyphyllum*. În toate aceste specii Clair şi colab. au pus în evidenţă o gamă largă de substanţe flavonoidice.

Acţiune şi întrebuinţări. Experimentînd pe animale Prokopenko şi colab. (1972) au arătat că fracţiunea flavonică izolată, manifestă o acţiune de mărire a secreţiei biliare. Cvercetolul, kempferolul, naringenolul şi izohelicrizina au cea mai mare activitate. Totodată, cvercetolul creşte funcţia de detoxifiere a ficatului şi manifestă o accentuată activitate antiinflamatoare.

În medicina populară este folosit maceratul în rachiu sau lapte, pentru tratamentul afecţiunilor hepato-biliare, pe cînd în medicina tradiţională germană se utilizează ca diuretic, în tratamentul reumatismului, gutei, afecţiunilor biliare sau în tulburări gastro-intestinale. În unele zone ale Rusiei este folosit şi în afecţiuni genito-urinare.

În ţări ca Belgia, Elveţia, Polonia, Rusia produsul este oficializat prin farmacopeele respective.

În afecţiunile hepato-biliare, preparatele din siminoc măresc secreţia biliară, diluează lichidul biliar, micşorează concentraţia acizilor biliari şi a bilirubinei, în acest lichid. Modifică raportul colesterol/acizi biliari, în sensul creşterii colaţilor, intensifică tonusul vezicii biliare, stimulează funcţiile secretoare ale stomacului şi pancreasului, măreşte diureza.

Utilizat în tratamentul colicistitelor, hepatitelor, colangitelor şi ca colecistochinetic, produsul vegetal reduce greaţa, senzaţia de durere din regiunea ficatului, meteorismul, vărsăturile, conduce la dispariţia colorării subicterice a sclerului şi pielii, reduce dimensiunile ficatului mărit patologic.

Datorită compuşilor fenolici cu ciclu piranic posedă proprietăţi antimicrobiene remarcabile (N.G. Kovaleva, 1971).

Bibliografie

1. PEYRON L., ACCIARDI J., BRUNI B., ROSSI J. C., GRANGER G. — Riv. Ital. EPPOS, 60 (2), 1978, 79.
2. CLAIR G., JULIA M., PARIS R. R., PEYRON L. — Riv. Ital. EPPOS, 60 (3), 1978, 125.
3. BOHLMANN F., ZIESCHE J., MAHANTA P. K. — Phytochemistry, 18, 1979 1033.

6.1.9. Maydis stigma (Mătasea de porumb)

Sub această denumire se înţeleg de fapt stilurile şi stigmatele recoltate de pe florile femele ale speciei *Zea mys*, din familia *Gramineae*, denumită porumb sau păpuşoi, după regiune.

Obţinerea produsului. Produsul se recoltează înainte de fecundare, ceea ce înseamnă la 3—4 zile după ieşirea din ştiulete a stigmatelor şi în orice caz, înainte de deschiderea florilor mascule. În această fază, produsul conţine maxumum de principii active; după polenizare, prin acţiunea tubului polinic se consumă toate substanţele active din conţinutul stigmatului.

Uscarea se face, de preferinţă, pe cale naturală, la temperatură moderată, pentru a nu degrada substanţele active.

Caractere macroscopice. Se prezintă sub forma unei mase filamentoase, aglomerată în pachete, de culoare galben verzuie pînă la brun roş-

cat. Stilurile sînt lungi de 0,5-20 cm, pe cînd stigmatele sînt mult mai scurte, de 0,4—3 mm. Grosimea filamentelor este de 0,1—0,15 mm.

Mirosul produsului este slab particular iar gustul dulce, mucilaginos.

Compoziția chimică. Principiile active sînt constituite din substanțe flavonoide, saponine și săruri de potasiu care le conferă acțiunea farmacodinamică (G. Racz și col., 1962; Em. Grigorescu și colab., 1964). Mai conțin vitamine K, C, B_6, E, alantoină, stigmasterol, β-sitosterol, lipide, oze reducătoare, taninuri, ulei volatil, rezine, substanțe minerale.

Acțiune și întrebuințări. Produsul este larg folosit, atît în medicina cultă cît și cea empirică, ca diuretic. Acțiunea diuretică rezultă în urma sinergismului dintre flavone, saponine și sărurile de potasiu. Prezintă, de asemenea, proprietăți hemostatice, colagoge, laxative și hipoglicemiante. Proprietățile hipoglicemiante sînt intensificate dacă produsul este supus în prealabil fermentării.

Infuziile, decocturile, ca și tinctura și extractul fluid, sînt utilizate ca diuretic în litiază renală (pînă la 3—4 l de infuzie zilnic), insuficiență cardiacă cu oligurie, în gută, uricemie, artritism și ca antiinflamator în cistită cronică și cistopielită.

Intră în compoziția CEAIULUI DIURETIC Nr. 2 și Nr. 3, CEAIULUI HEPATIC.

Din semințele porumbului se obține uleiul de germeni de porumb bogat în acizi grași nesaturați, utilizat ca antiateromatos, iar din ciuperca ce parazitează știuleții de porumb, *Ustilago maydis*, se poate prepara un extract cu acțiune asemănătoare cornului de secară.

Bibliografie

1. CIULEI I., ALBULESCU D., REPTA M., PALADE M. — Farmacognozie, Ed. IMF—București, vol. II, 1980.
2. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U. — Farmacognozie, Ed. IMF—Iași, vol. I, 1974.

6.1.10. Polygoni avicularis herba

Reprezintă partea aeriană înflorită a speciei *Polygonum aviculare L.*, poligonacee denumită popular troscot, troscoțel sau sporiș. Este răspîndită în toate continentele, la noi în țară fiind comună în ogrăzi, locuri cultivate și virane.

Este o plantă anuală, cu tulpini lungi de 10—50 cm, cu noduri pronunțate, frunze alterne întregi, prevăzute cu ochree lung laciniată, de formă eliptică sau lanceolată, lungi de 1—3 cm. Florile axilare sînt grupate cîte 3—5. Sînt formate dintr-un perigon cu 5 lacinii, de culoare alb verzuie sau roșietică și prezintă 8 stamine, un ovar super terminat cu 3 stiluri. Fructul este o achenă însoțită de perigonul persistent de culoare brun negricioasă, cu o lungime de 2—3 mm.

Obținerea produsului. Recoltarea se face fie prin cosire, sau prin smulgerea întregii plante din pămînt în momentul înfloririi, urmată de îndepărtarea rădăcinii și a porțiunilor de tulpină lignificată, lipsită de frunze.

Uscarea are loc fie în poduri, fie în uscătorii la temperatura de 40 °C.

Caractere macroscopice. Produsul vegetal prezintă caracterele menționate la descrierea plantei, este lipsit de miros, iar gustul este astringent.

Compoziția chimică. Partea aeriană înflorită conține flavonozizide, ca avicularozida (arabinozida cvercetolului), taninuri, acizi organici, vitamină C, circa 3% săruri minerale cu predominența bioxidului de siliciu

Acțiune și întrebuințări. Datorită proprietăților astringente intră în compoziția CEAIULUI GASTRIC Nr. 2, dar în medicina empirică mai este utilizat ca antihemoragic, în tratamentul litiazei renale, ca antireumatic. Datorită conținutului ridicat în siliciu se folosește și ca adjuvant în tratamentul tuberculozei pulmonare.

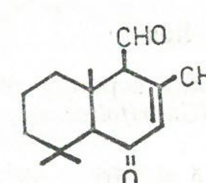
Bibliografie

1. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. — Farmacognozie, Ed. IMF—București, vol. I, 1979.

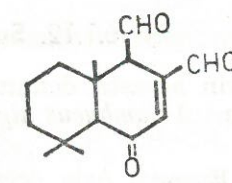
6.1.11. Polygoni hydropiperis herba

Reprezintă părțile aeriene înflorite și uneori fructificate, ale speciei *Polygonum hydropiper L.*, denumită popular piper de apă sau dintele dracului.

Este o specie eurasiatică, comună la noi prin locuri umede, mlăștinoase, șanțuri. Este o plantă ierbacee, anuală, înaltă de 30—60 cm, cu tulpină care se pigmentează în roșu violaceu spre toamnă, prevăzută cu noduri acoperite de ochrei scurt cilliate, mai ales cele inferioare. Frunzele sînt lanceolate, ascuțite la extremități, cu marginea întreagă și prezintă o pată violacee în forma literei V pe fața superioară. Sînt lungi de 3—6 cm și late de 1—2 cm. Inflorescențe spiciforme, subțiri, lungi de 3—4 cm, sînt formate din flori verzi sau rozee, constituite dintr-un perigon tetralaciniat, cu 6 (8) stamine și ovar super cu 2—3 stiluri. Fructul este o achneă lungă de circa 3 mm, ascuțită la vîrf, însoțită de perigonul persistent.



tadeona



tadeonal (poligodialdehida)

Produsul brut se prezintă, în stare uscată, ca o masă de culoare verde roșietică, alcătuit îndeosebi din frunze și tulpini, lipsite de miros și cu gust slab iute și astringent, deși în stare proaspătă toate organele plantei posedă un gust iute, de unde și denumirea populară.

Obținerea produsului. Recoltarea are loc în perioada de înflorire, iar uscarea se realizează pe cale naturală sau artificială, la temperatură de maximum 40 °C.

Caractere macroscopice. Sînt cele prevăzute la descrierea plantei. Prin uscare gustul iute-arzător dispare aproape complet.

Caractere microscopice. În dreptul nervurii mediane, într-o secțiune transversală, prezintă 4—7 fascicole libero-lemnoase (E. Constantinescu, 1963), iar de-a lungul marginilor peri tectori, unicelulari, sclerificați, strînși în mănunchiuri compacte, piramidale.

Compoziția chimică. Hörhammer și colaboratorii săi (L. Hörhammer, R. Hänsel, 1953) au pus în evidență prezența a o serie de compuși flavonici, în cantitate de pînă la 3,5 %, dintre care amintim rutozida, hiperozida, cvercitrozida, persicarina (3-bisulfatul de potasiu și izoramnetol), 7-metoxi-persicarina, ramnazina (3′, 7-dimetoxicvercetol), 3-bisulfatul de potasiu și ramnazină, kempferol. Mai conține 3,8 % taninuri mixte, ulei volatil, glucoză, levuloză, fitosteroli și vitamină K. De asemenea, au mai fost identificați acizii formic, malic, valerianic, iar dintre componenții uleiului volatil care imprimă acțiunea iritantă, iute, tadeona și poligodialdehida (tadeonal).

Produsul posedă proprietăți hipotensive și hemostatice, datorită prezenței flavonoidelor și vitaminei K. Este utilizat ca hemostatic în ginecologie, în hemoragiile provenite din atonie uterină, sub formă de extract fluid, cînd se poate înlocui extractul de *Hydrastidis rhizoma.* Cercetări efectuate la noi în țară de C.N. Ionescu, A. Repciuc și colab., 1953, au arătat că extractul fluid îl poate înlocui pe cel de *Secale cornutum.* Mai poate fi folosit în combaterea hemoptiziilor, a hemoragiilor gastrice, vezicale și hemoroidale.

Bibliografie

1. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. — Farmacognozie, Ed. IMF—București, vol. I, 1979.
2. GRIGORESCU EM., I. CIULEI, STĂNESCU U. — Index Fitoterapeutic, Ed. Medicală, București, 1986.

6.1.12. Sambuci flos

Se înțeleg prin această denumire florile separate din inflorescențe recoltate de la arbustul *Sambucus nigra L.* (*Caprifoliaceae*), denumit curent soc.

Originar din Europa, Asia occidentală și Africa de Nord, este comun la noi prin păduri, lunci, zăvoaie, de la cîmpie pînă în regiunea subalpină.

Este un arbust înalt de 4—5 m, cu tulpina ramificată, protejată de o scoarță verucoasă, cenușie verzuie. Ramurile poartă frunze mari, opuse, imparipenat compuse, din cinci foliole dințate pe margini. Florile de culoare albă, plăcut mirositoare, sînt reunite în cime corimbiforme plate, de 12—20 cm diametru. În stare proaspătă au un miros greţos.

Fructele sînt drupe mici, lucioase, negre, cu un suc violaceu. Conțin trei semințe alungite.

Planta înflorește în lunile mai-iunie cînd se face și recoltarea.

Obținerea produsului. Se recoltează inflorescențele fără pedunculi, cînd 75 % din flori sînt deschise, în zile însorite, după ce s-a ridicat roua. Uscarea se face rapid la soare puternic sau în poduri acoperite cu tablă și bine aerisite, pentru evitarea brunificării. După 6—12 ore de uscare, se scutură inflorescențele pentru separarea florilor, se sitează și se continuă uscarea, dacă mai este nevoie. Uscarea se poate realiza și artificial.

Caractere macroscopice. Florile mici, alb gălbui, scurt pedunculate sau sesile, glabre, cu un diametru de 5—6 mm, sînt alcătuite pe tipul 5. Caliciul verde, gamosepal este terminat cu dinți mai scurți decît petalele. Corola gampetală, rotacee, este alcătuită din cinci lobi rotunjiți la vîrf. Androceul este format din stamine cu antere galbene, biloculare, concrescute pe tubul corolei. Gineceul infer, tricarpelat, se continuă cu un stigmat trilobat.

Mirosul este specific aromat, iar gustul mai întîi dulceag, mucilaginos, apoi iute amărui.

Compoziția chimică. Mirosul greţos al florilor proaspete este conferit de o serie de amine alifatice și anume : etilamină, n-propilamină, izopropilamină, izobutilamină, izoamilamină, glicolaldehidă, hexan-2-al-1. Flavonele sînt reperezentate prin rutozidă, care poate ajunge pînă la 1,5 % din produs, alături de hiperozidă și izocvercitrozidă. Mai conține ulei volatil, acizi cafeic, ferulii, clorogenic, liber și glicozidat, acid malic, taninuri, saponozide, glicozide ale acizilor ursolic și oleanolic, oze, mucilagii, săruri minerale.

În cantități reduse conține o glicozidă cianogenetică, sambunigrozida, sau glucozida benzaldehid-cianhidrinei. Prin hidroliză cu acizi diluați, asmbunigrozida se descompune în benzaldehidă și acid cianhidric, iar cu acizii concentrați conduce la sarea de amoniu a acidului fenil-glicolic, conform schemei de mai jos.

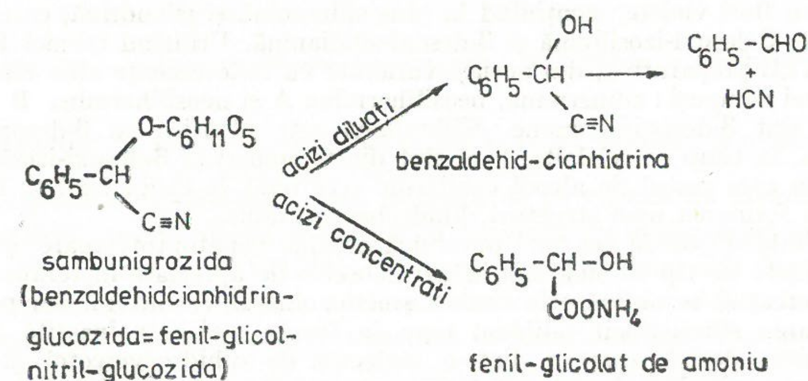


Fig. 295 — Hidroliza sambunigrozidei

Acțiune și întrebuințări. Datorită flavonozidelor, acizilor polifenol-carboxilici, saponozidelor și nitratului de potasiu, posedă acțiune diuretică

şi diaforetică (sudorifică). Mucilagul îi conferă proprietăţi emoliente. Intră în compoziţia CEAIULUI ANTIREUMATIC, DEPURATIV şi SUDORIFIC.

Bibliografie

1. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. — Farmacognozie, Ed. IMF—Bucureşti, 1979.
2. GRIGORESCU EM., CIULEI I., STĂNESCU U. — Index Fitoterapeutic, Ed. Medicală, Bucureşti, 1986.
3. RICHTER W., WILLUHN G. — Pharm. Ztg., 122, 1977, 1567.

6.1.13. Cardui mariae fructus (Silybi mariae fructus)

Reprezintă achenele care se recoltează de la scaetele denumit popular armurariu, respectiv specia *Silybum marianum* Gaertn. (sin. *Carduus marianus* L.), aparţinînd familiei *Compositae*. Este o plantă originară din zona mediteraneană, Africa de Nord, Asia Mică, şi America de Sud, la noi în ţară fiind numai cultivată.

Se prezintă ca o plantă robustă, cu frunze mari, spinoase, marmorate cu alb pe fondul verde şi care îmbracă bine planta. Florile liliachii sînt organizate în antodii mari, pînă la 5—6 cm diametru, spinoase. Fructele sînt achene, recoltate de obicei fără papus, lungi de 6—8 mm, de culoare galben brună, cu gust amărui şi lipsite de miros.

Compoziţia chimică. Iniţial, din fructele de armurariu a fost extrasă o substanţă căreia i s-a dat denumirea de silimarină şi care poate să ajungă opînă la 1,5% din conţinutul fructelor. Mai tîrziu s-a constatat că silimarina nu este o substanţă unitară, astăzi cunoscîndu-se mai mulţi compuşi cromanici care fac parte din acest complex.

Silimarina este un amestec format din silibină, silidianină şi silicristină. Analizînd sistematic peste 100 populaţii de armuriu, Wagner şi colaboratorii (1986) au constata că varietatea cu flori albe diferă mult de varietatea cu flori violete, conţinînd în plus silimonină şi silandrină, care sînt, de fapt, 3-desoxi-izosilibină şi 3-desoxi-silidianină. Utilizînd tehnici HPLC şi HPTLC preparativă, din aceiaşi varietate cu inflorescenţe albe mai izoează trei compuşi: silihermina, neosilihermina A şi neosilihermina B care, toate, sînt 3-desoxiflavanone. Silihermina este identică cu 3-desoxi-silicristina, în timp ce celelalte două sînt diastereomeri ai 3-desoxi-izosilicristinei, în care restul de alcool coniferilic este fixat la ciclul fenil în C'1 şi C'2, cu formarea unei structuri dihidrobenzofuranică.

Silibina posedă cea mai puternică acţiune hepatoprotectoare, şi cum substanţele de tip silibină sînt astăzi deosebit de apreciate în terapeutică, s-a încercat să se obţină prin sinteză americanina D, ca intermediar pentru prepararea silicristinei. Silibina, care în fructe mai este însoţită şi de izosilibină, derivă aparent dintr-o moleculă de dihidrocvercetol şi una de alcool coniferilic, dar identitatea structurală a americaninei A, respectiv D, cu catenele sudate în 2 a nucleului benzopiran, sugerează altă formare. (Wagner H., Hörhammer L., Münster R., 1968; Vogel G. şi colab., 1975; Desplaces A. şi colab., 1979; Takemoto T. şi colab., 1975; Hansel R., şi colab., 1976).

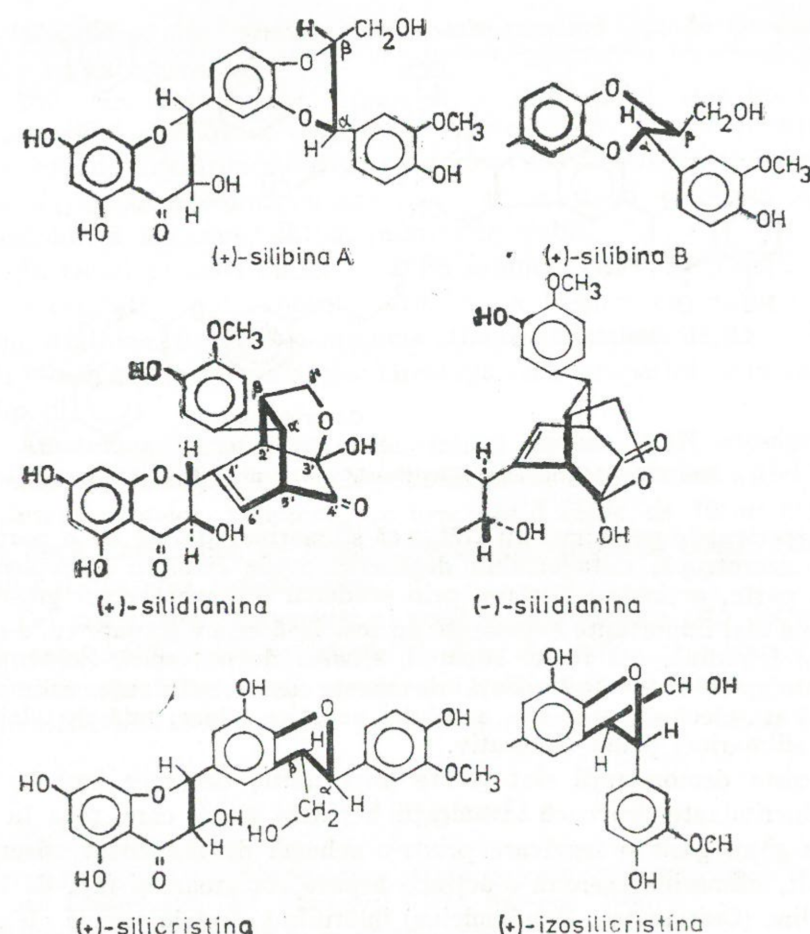


Fig. 296 — Structurile chimice ale compuşilor din fructele de armurariu

Fructele de armurariu mai cohţin acid fumaric, tiramină şi o substanţă poliinică, (3, 5, 7, 9)-tetrain-(1, 11)-dodecadien.

Acţiune şi întrebuinţări. Deşi utilizată de pe vremea lui Hyeronimus Bosch (1595), planta începe să devină cu adevărat un medicament hepatobiliar din secolul al XVIII-lea. În prezent, silimarina, sub denumirea medicamentului este indicat ca antihepatotoxic şi protector al hepatocitelor şi membranelor acestora, în tratamentul inflamaţiilor hepatice, în ciroză hepatică şi diverse hepatite, în tratamentul afecţiunilor hepatice cu tulburări funcţionale care au apărut în urma unor intoxicaţii şi, lucru foarte important, poate fi utilizată în scop profilactic pentru protecţia celulelor hepatice atunci cînd există posibilitatea aportului unor substanţe care afectează ficatul (solvenţi organici, derivaţi cloruraţi etc.).

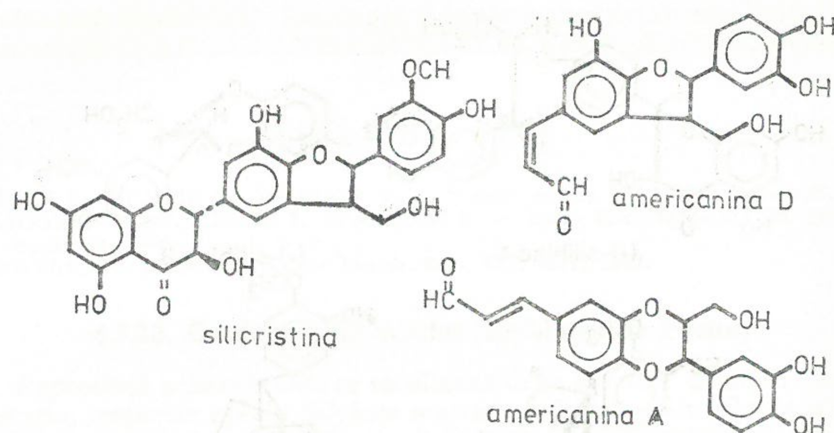


Fig. 297 — Structurile silicristinei, americaninei D şi A

Experienţele pe animal au arătat că silimarina, are, pe de o parte, o acţiune necrotropă, antagonizînd degenerescenţele celulare hidropice, pe de altă parte, acţionînd lipotrop prin scăderea degenerescenţei grase.

Cele mai importante experienţe au fost însă cele efectuate cu α-amanitină şi faloidină, doi toxici hepatici, extrem de puternici, existenţi în ciupercile genului *Amanita*. Faţă de aceste două substanţe, silimarina dezvoltă un efect de protecţie a celulei hepatice, chiar, faţă de faloidină efectul silimarinei poate fi curativ.

Aceste demonstraţii sînt foarte importante, deoarece ambele substanţe incriminate provoacă intoxicaţii hepatice grave care, pînă în prezent nu şi-au găsit o rezolvare printr-o schemă de tratament adecvată. Mai mult, silimarina exercită o acţiune hepatoprotectoare şi faţă de unele tetracicline (Oxiteracina, Randomicina) înlăturînd efectele nocive ale acestora. De asemenea, este capabilă să protejeze celula hepatică faţă de acţiunea unor pesticide.

Silibina are cea mai puternică acţiune hepatoprotectoare faţă de intoxicaţia cu tetraclorură de carbon. Testele farmacodinamice folosesc fie silibină, fie silimarină, deci amestecul celor trei izomeri.

Sonnenbichler foloseşte modelul sintezei de ARN pe nuclei izolaţi (din celula hepatică), iar Hikino modelul hepatocitului.

În primul caz, se măsoară creşterea sintezei de ARN prin determinarea ratei de incorporare a ^{3}H—UTP în diferite specii de ARN hepatic.

Cel de al doilea procedeu a confirmat rezultatele obţinute pe animale, silibina demonstrînd activitate maximă faţă de citotoxicitatea tetraclorurei de carbon. Interesant este faptul că 3-desoxi-derivaţii au dovedit (în special silandrina şi 3-desoxi-silicristina) acţiune puternică în timp ce silicristina şi silidianina, au acţiune slab protectoare. Pe de altă parte

însă, silidianina are activitate protectoare maximă faţă de alterările provocate cu galactozamină.

Precursorii biogenetici, taxifolina şi eriodictiolul, sînt inactivi faţă de sistemul de testare cu CCl_4, dar eriodictiolul are acţiune hepatoprotectoare faţă de alterările galactozamin-provocate. Testînd activitatea cvercetolului, izoramnetolului, eupatolitinei, cirzimaritinei, cirzilineolului, doar cvercetolul şi izoramnetolul au activitate slabă.

În testul pe acizi nucleici, din 35 compuşi flavonici testaţi, Sonnenbichler constată că flavanonele taxifolina şi hesperitina, mai puţin gosipetina, irigenina, flavanul şi catehina stimulează sinteza de ARN. Se pare că flavanolignanele îmbunătăţesc circulaţia enterohepatică, prin caracterul lor lipofil.

Amatoxina, octopeptid ciclic, inhibă sinteza ARN mesager, prin formarea unui complex cu ARN-polimeraza B, determinînd astfel stagnarea sintezei proteice. Faloidina, un heptpeptid ciclic de 10 ori mai puţin toxic decît amatoxina, se fixează pe actină, proteină contractilă şi determină distrugerea hepatocitului.

Cel mai eficient antagonist al acestor hepatotoxice este decapeptidul ciclic antamanida, care se găeşte şi el în *Amanita*.

Silimarina stă la baza produsului realizat de industria de medicamente SILIMARINA, ca şi a preparatului Nattermann, LEGALON.

Bibliografie

1. ANTUS S., BAUER R., GOTTSEGEN A., SELIGMANN O., WAGNER H. — Flavonoids and Bioflavonoids 1985, Akademiai Kiado, Budapest, 1986.
2. CHOPPIN J., DESPLACES A. — Arzneim. Forsch., 28, 1978, 636.
3. MORELLI I. — Boll. Chim. Farm., 117, 1978, 267.
4. SZPUNAR K., WROCCINSKI T., GORECKI P., WOJCIK M. — Herba Pol., 23 (2) (2), 1977, 149.
5. WAGNER H., SELIGMAN O., LOTTER H. — Flavonoids and Bioflavonoids, Akademiai Kiado, Budapest, 1985.

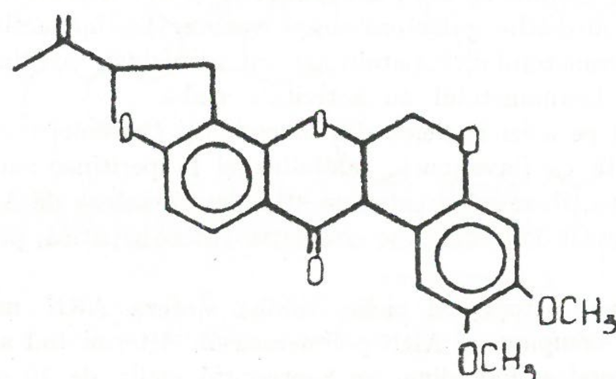
6.1.14. Insecticide de natură izoflavonoidică

a) *DERRIDIS RADIX*

Reprezintă rădăcinile speciilor *Derris elliptica* Benth. şi *D. malaccensis* Prain, din familia *Leguminosae—Papilionaceae*. Sînt plante originare din ţări sudasiatice (India, Srilanka, Birmania, Malaezia) şi din Africa tropicală (Zair, Coasta de Fildeş etc.).

Conţin substanţe rotenoidice (derivaţi de complicare a structurii izoflavonei) ca rotenona, deguelina, tefrosina, toxicarolul, sumatrolul (vezi izoflavone). Conţinutul în rotenonă este de 4—8%.

Prezintă proprietăți antihelmintice și în general vermifuge, fiind preferate însă alte preparate, de sinteză. În schimb, se folosesc milioane de kilograme de rădăcină de *Derris* ca insecticid față de insecte domestice sau care parazitează arborii de cultură.



rotenona

b) *LONCHOCARPUS SPECIES*

Ca și Derris rădăcinile de *Lonchocarpus nicou* D.C. sau *L. urucu* Killips et Smith, din aceiași familie, sînt utilizate tot ca insecticide în țările Americii tropicale. Conțin 4—20% rotenone și substanțe înrudite. Indigenii o folosesc și ca otravă ihtiotoxică.

c) *TEPHROSIA SPECIES*

Speciile de *Tephrosia* ca *T. candida* D.C. și *T. vogelii* Hook din Africa tropicală, sau *T. macrocarpa* Benth din Australia, alături și de alte specii cu mai puțină circulație, sînt, de asemenea, folosite în medicina tradițională din țările respective ca insecticide și vermifuge.

6.2. Antociani

Antocienii sînt pigmenții care dau culoare roșie, violetă și albastră a florilor, fructelor și tegumentelor semințelor, caracterizați ca derivați de benzopiriliu, ca urmare a formării cationului piroxoniu. Acesta are o bazicitate marcată, dînd săruri frumos cristalizate cu acizii tari și colorate în roșu strălucitor.

Biosinteza. În general, așa cum s-a arătat la capitolul de biosinteze pentru flavone, ciclul B provine din derivați ai acidului cinamic, iar ciclu A din unități acetat. În urma cercetărilor efectuate s-a demons ormarea pigmenților antociani are loc numai la lumină, la întuneric se formează leucoantociani (incolori), care în prezența luminii sau prin oxidare trec în antociani.

Dacă leucoantocianii nu sînt oxidați la antociani, ei se pot transforma în catehine, sau dacă sînt supuși unor reacții de polimerizare conduc la taninuri catehice (W. E. Hillis, 1956; 1958).

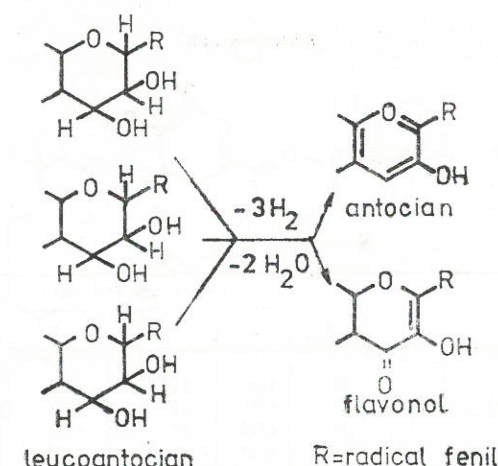


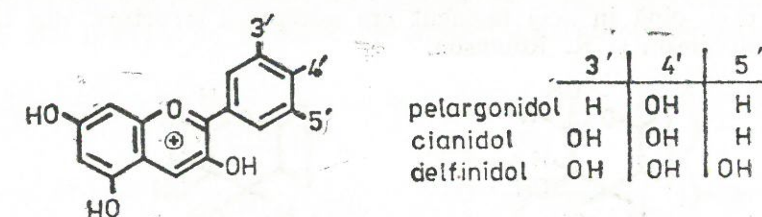
Fig. 298 — Formarea flavonelor din leucoantociani (ipoteză)

Leucoantocianii pot lua parte și la biosinteza flavonolilor în prezența catalizatoare a unor enzime adecvate.

Structura. În natură sînt întîlniți atît agliconii antocianilor, denumiți antocianidoli, dar mai ales combinațiile lor glicozidice, antocianozidele. Cei mai răspîndiți antocianidoli sînt cei corespunzători kempferolului, cvercetolului și miricetolului, dar și unele forme de metoxilate.

Cei trei antocianidoli amintiți sînt: (Fig. 299)

— pelargonidolul *(Pelargonium zonale)*
— cianidolul *(Centaurea cyanus)*
— delfinidolul *(Delfinium consolida)*.



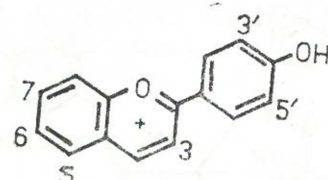
	3'	4'	5'
pelargonidol	H	OH	H
cianidol	OH	OH	H
delfinidol	OH	OH	OH

Fig. 299 — Tipuri de antocianidoli

Deosebirile dintre diferiți antocianidoli constau în numărul și poziția grupărilor oxidril, ca și după gradul de metoxilare al acestora. În tabelul 53 sînt trecuți antocianidolii fracvent întîlniți în natură:

O importanță deosebită au căpătat în ultima vreme derivații incolori ai antocianidolilor, leucobazele lor, denumite leucoantocianidoli. Aceștia s-au dovedit a fi prezenți în numeroase plante. La un studiu mai atent, s-a stabilit că ei sînt precursori fie ai antocianidolilor, în care

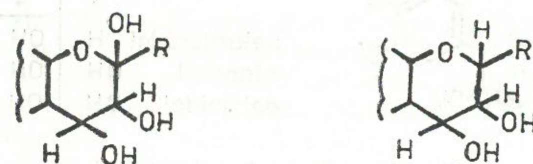
Antocianidoli



Substanța	poziția grupării oxidril sau OCH_3					
	3	5	6	7	3′	5′
Apigenol (Ap)	H	OH	H	OH	H	H
Luteolina (Luteolol) (Lt)	H	OH	H	OH	OH	H
Tricetinidol (Tr)	H	OH	H	OH	OH	O :
Pelargonidol (Pg)	OH	OH	H	OH	H	H
Aurantinidol (Au)	OH	OH	OH	OH	H	H
Margicasidol (Ma)	OH	OH	alkenil	OH	H	H
Cianidol (Cy)	OH	OH	H	OH	OH	H
Peonidol (Pn)	OH	OH	H	OH	OMe	H
Rozinidol (Rs)	OH	OH	H	OMe	OMe	H
Delfinidol (Df)	OH	OH	H	OH	OH	OH
Petunidol (Pt)	OH	OH	H	OH	OMe	OH
Pulchelidinol (Pl)	OH	OMe	H	OH(?)	OH(?)	OH
Europinidol (Eu)	OH	OMe	H	OH(?)	OMe	OH
Malvidol (Mv)	OH	OH	H	OH	OMe	OMe
Hirsutidinol (Hs)	OH	OH	H	OMe	OMe	OMe
Capensinidinol (Cp)	OH	OMe	H	OH(?)	OMe	OMe

trec prin oxidare, fie ai catehinelor în care se transformă prin reducere. Datorită acestui fapt, ei sînt considerați și ca precursori ai taninurilor (S. A. Brown, 1962).

H. H. Keppler a izolat în 1956, din *Acacia mollissima* un leucoantocianidol, căruia i-a dat structura A, de 3′,4′,5- sau 7-trihidroxiflavan-3, 4-diol, deși pînă în acel moment era acceptată structura din 1933 a lui G. M. Robinson și R. Robinson.



leucocianidol

Prin condensare, antocianidolii, singuri sau împreună cu catehine, conduc la dimeri care se bucură de proprietăți deosebite. Pe cînd leuconatocinaidolii sînt foarte sensibili, oxidîndu-se cu ușurință numai prin simplă ședere la aer, dimerii lor sînt cu mult mai stabili. Prin încălzire în mediu acid, ei sînt scindați în antocianidoli, de asemenea singuri, sau însoțiți de catehinele respective. Din acest motiv, au fost denumiți proantocianidoli. (Fig. 300).

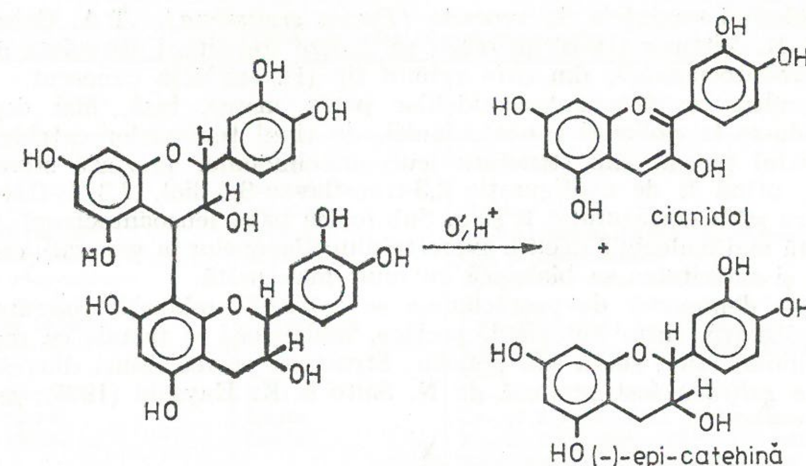


Fig. 300 — Scindarea dimerilor în mediu acid

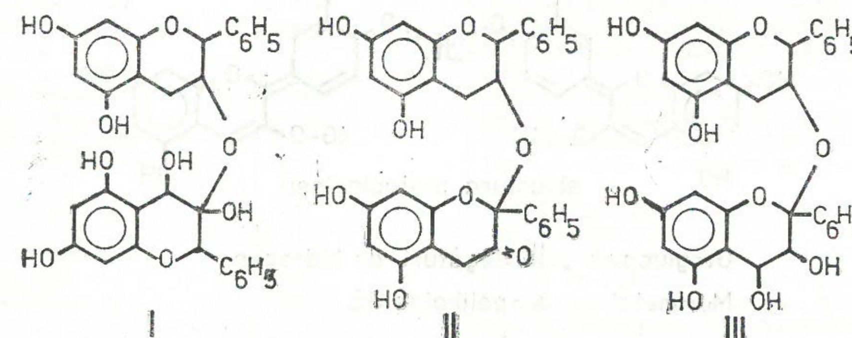
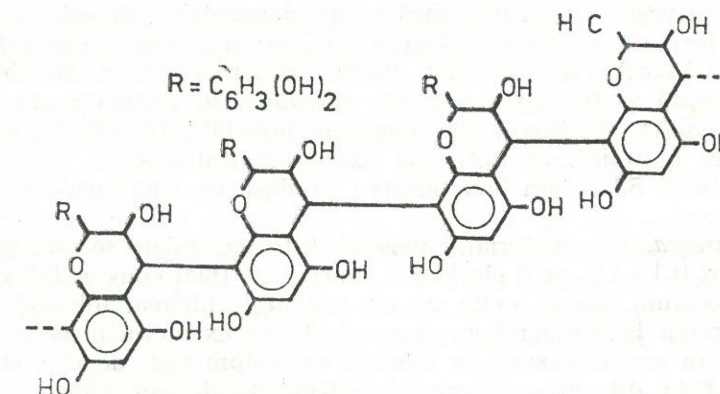


Fig. 301 — Complecși izolați din semințe de Avocado

Dacă hidroliza se realizează menajat se obține leucocianidol și catehină. Mai frecvent se întîlnesc copolimerii leucoantocianidolicatehine.



93. acid hibiscic

Folosind semințele de avocado *(Persea gratissima)*, .T A. Geissman și H. F. K. Dittmar (1965) au reușit să izoleze trei tipuri deosebite de dimeri, proantocianidoli, din care primul tip (I), era deja cunoscut.

Condensarea leucoantocianidolilor poate merge, însă, mai departe ajungîndu-se la polimeri proantocianici, de tipul taninurilor catehice.

Ciclul piranic din structura leucoantocinidolilor prezintă stereoizomer, ... utînd fi de configurație 2,3-transflavan-3,4-diol, 2,3-cis-flavan-3,4-diol, ca și de configuratie R și S. Sub formă baie, leucoantocianul are o structură mai maleabilă decît a cvercetolului (flavonelor în general), ceea ce explică și activitatea sa biologică cu mult mai înaltă.

Sub denumirea de protocianine se înțeleg combinații colorate, de obicei albastru, între antociani, pectine, aminoacizi și metale ca magneziu, aluminiu, fier, sodiu sau potasiu. Structura protocianinei din petalele de *Rosa galica* a fost propusă de N. Saito și K. Hayashi (1965), astfel:

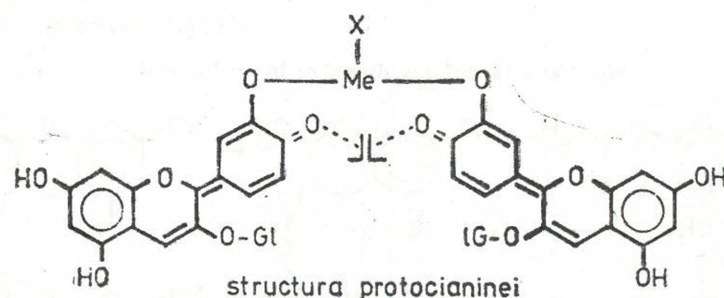


Fig. 302 — Structura protocianinei

Cînd prin scindare oxidativă, proantocianidolii pun în libertate numai antocianidoli fac parte din clasa A, cînd pun în libertate și catehine sînt din clasa B (Haslam și Jacques, 1974).

În ce privește catena glucidică a antocianozidelor, de cele mai multe ori ea este formată numai din glucoză, mai rar din ramnoză și galactoză; dacă este o biozidă, de cele mai multe ori este rutinoza. Nu de mult a fost identificată și fructoza ca parte glucidică, în pigmenții din *Mentha piperita* și *Salix purpurea*, dar datorită instabilității sale în condițiile obișnuite de hidroliză, ar putea să explice raritatea sa.

În tabelul 53 redăm lista cîtorva produse cu conținutul lor în antocianozide:

Prepararea. Din materialul vegetal antocianozidele se extrag cu alcool acidulat 0,1—1% acid clorhidric concentrat (mai convenabilă este folosirea metanolului). Se va evita pe cît posibil încălzirea, folosind cît mai mult macerarea la temperatura camerei. Peste extractul alcoolic obținut prin percolare sau macerare, se adaugă un volum egal de eter etilic, supernatant. Prin difuzarea eterului în alcool se depune clorura de piroxoniu, cristalizată, a antocianozidului, insolubilă în eter etilic.

TABELUL 53

Lista plantelor cu antocianozide

Specia	Organul	Antocianozide
Picea sp.	frunze	Cy și DP -3-glucozide
Larix sp.	conuri	
Pinus sp.	periderm	cianidol
Populus tremula	frunze	Cy-3-glucozide; Cy-3-xilo-glucozide
Salix purpurea	scoarță	Cy- și Dp-glucozide
Rheum rhaponticum	frunze	Cy-3-glucozida și 3-rutinozida
Rumex crispus	frunze	Cy-3-glucozida; 3-rutinozida și 3-biozida
Anemone hepatica	flori/frunze	Cy-3-glucozida; 3-xiloglucozida Dp-3,5-diglucozida și 3-ramnozid-5-glucozida
Delphinium sp.	flori	Pg-, Cy- și Dp-glucozida
Ribes nigrum	fructe	Cy- și Dp-glucozida și 3-rutinozida
Rubus idaeus	fructe	Pg- și Cy-3-glucozida; Cy-3-rutinozida, 3-soforozida, 3-glucozilrutinozida
Rosa sp.	petale	Cy-3,5-diglucozida; Pg-3,5-diglucozida; Pg- și Cy-3-glucozida
Mangifera indica	frunze	Pn-, Dp-, Pt-3-glucozida; Cy-3-arabinozida
Cotinus coggygria	frunze	Cy- și Dp-3-galactozida; Pt-3-glucozidă; Cy-3-glucozido-7-ramnozida; Dp-7-glucozida
Malva silvestris	petale	Mv-3,5-diglucozida
Viola tricolor	petale	Dp-3-p-cumaroil-rutinozid-5-glucozida
Lythrum salicaria	flori	Cy-3-glactozida; Mv-3,5-diglucozida
Vaccinium myrtillus	fructe	Dp-3-glucozida, 5-glucozida și 3-ramnozil glucozida
Digitalis purpurea	flori	Pg-3,5-diglucozid-p-cumaroil-esterul; Cy-3,5-diglucozida
Cichorium intybus	petale	Cy-3-glucozida alături de 2-acil-derivați
Alium cepa	bulb	Cy- și Pn-3-glucozida; Cy-3-diglucozida
Rhododendron sp.	flori	Cy-3-glucozida, 3-galactozida, 2-arabinozida, 3,5-diglucozida, 2-arabinozid-5-glucozida
Cornus mas	fructe	Pg-3-galactozida și 3-ramnozil-galactozida; Cy-, Dp-3-galactozida; Cy-3-ramnozil-galactozida; Cy-3-ramnozil-galactozida (După Bonifacio R. și col., 1986)

Antocianidolii, dimpotrivă, se dizolvă în eter tot la fel de bine ca și în alcool, fiind însă greu solubili în apă.

b. După o altă metodă, petalele de albăstrele se macerează mai multe ore cu metanol 60%, după care tot amestecul se încălzește 20 minute la 60—70°C. Filtratul roșu-portocaliu se concentrează sub presiune redusă pînă la stadiu de sirop și se spală, pe rînd, cu eter și etanol, aproximativ 1 : 10 din volumul de extract.

Partea insolubilă se dizolvă în minimum de apă caldă, se adaugă un volum egal de etanol și se lasă 4 ore la frigider. Se îndepărtează impuritățile care se depun, iar lichidul rămas după filtrare se evaporă la vid, la 30—40°C. Masa roșie închis care rezultă după îndepărtarea solventului, se dizolvă în puțină apă rece, se adaugă un volum egal de alcool și se lasă peste noapte la rece.

Pentru cristalizare, pulberea roșie se dizolvă în metanol 50% printr-o scurtă încălzire la 60°C, se filtrează, se concentrează la un volum foarte

mic, prin distilare la vid la 30—40 °C, şi se lasă peste noapte la frigider. Se mai repetă operaţia odată. Se obţine antocianozida, sub formă de pulbere cristalizată în rozete, insolubile în apă şi alcool rece, dar solubile la cald. La rece se dizolvă uşor în acid clorhidric diluat. Nu dă nici o coloraţie cu soluţie diluată apoasă de clorură ferică, iar cu hidroxid de sodiu diluat, mai întîi o coloraţie albastru violet, care trece repede în gălbui (N. Saito şi col., 1964).

c. Pentru izolarea unei protocianine, materialul vegetal proaspăt (petale de albăstrele) se imersează la rece, în acetonă, pentru deshidratare. După filtrare, materialul vegetal se usucă şi se pulverizează. Se extrage în patru rînduri, cu apă rece, pînă la incolor. Extractul de culoare albastră, se agită cu o cantitate de 5—6 ori mai mare de alcool, se lasă cîteva ore în repaos la rece şi se filtrează.

Pigmentul brut se dizolvă în apă rece, se filtrează şi se trece peste o coloană de pulbere de celuloză. Se eluează cu apă. Efluentul albastru se amestecă cu o cantitate egală de etanol absolut şi se lasă peste noapte la frigider.

Pentru purificare, pigmentul albastru se dizolvă în etanol 50%, se filtrează, se adaugă un volum egal de alcool absolut rece şi se lasă, peste noapte, la frigider. Se repetă operaţia.

d. Pentru obţinerea antocianilor sub formă de bază (declorurați), de exemplu pelargonozida, preparată ca mai sus, se dizolvă în puţin acid clorhidric diluat şi apoi se neutralizează cu amoniac 0,5 N, adăugat picătură cu picătură, pînă ce trece de la coloraţia portocalie la purpuriu, ceea ce indică trecerea la un mediu slab alcalin. Se lasă cîteva minute la rece, după care se îndepărtează solventul la 35 °C, în vid. Precipitatul se spală cu puţină apă rece de sărurile de amoniu, se dizolvă în etanol 50% şi se procedează ca mai sus. Din 0,2 g clorhidrat de pelargonină se obţin, în final, 0,1 g pelargonină declorurată (K. Takeda şi col., 1968).

e. Leucoantocianii se prepară după următorul procedeu. Produsul vegetal se extrage cu apă la fierbere, se strecoară, se lasă să se răcească, se filtrează şi se saturează soluţia cu clorură de sodiu cristalizată. Polimerii vegetali extraşi de apă sînt precipitaţi. Se filtrează şi soluţia purificată se extrage în mai multe reprize cu acetat de etil. Extractul eter acetic se anhidrizează cu sulfat de sodiu, anhidru, se concentrează sub presiune redusă la un volum mai mic şi se precipită prin turnare în cloroform. Precipitatul depus se separă, dacă se poate prin centrifugare, se redizolvă în minimum de eter acetic şi se reprecipită în cloroform, de atîtea ori pînă ce se atinge puritatea dorită.

Proprietăţi fizico-chimice. Atît antocianozidele cît şi antocianidolii se prezintă în stare cristalizată, în deosebi cînd sînt sub formă de sare cu acizii. Ca săruri cu acizii posedă coloraţii de la roşu la negru, cu reflexe metalice. Sub formă de baze sau fenolaţi, prezintă diferite nuanţe de la violet la albastru.

În plante, antocianii sînt complexaţi adesea cu aluminiu şi pectine, sau sub formă de săruri de calciu, ceea ce explică marea varietate de nuanţe de roşu-violet-albastru. Acestea sînt protocianinele.

Prezintă puncte de topire caracteristice şi solubilităţi în solvenţi după gradul de hidrofilie.

Reacţii de identificare. Antocianii sînt identificaţi, în primul rînd prin însăşi coloraţia lor naturală. Soluţiile apoase în mediu acid au totdeauna o coloraţie roşie. Prin alcalinizare treptată coloraţia se schimbă trecînd, mai întîi, prin stadiul de leucobază incoloră. Aceasta este structura leucoantocianilor. Culoarea apoi virează către violet şi albastru ca urmare a formării structurii chinonice şi a unui sistem de duble legături conjugate (R. K. Alliev, I. A. Damirov, N. A. Islamova, 1964).

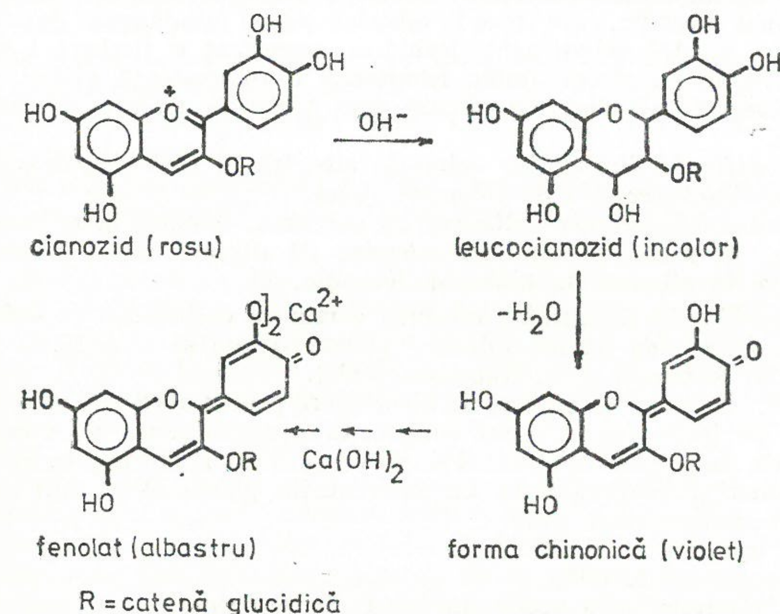


Fig. 303 — Identificarea antocianilor în funcţie de pH

Deoarece şi flobafenele, antrachinonele, sau alţi pigmenţi vegetali pot avea culoarea roşie, există reacţii care certifică prezenţa antocianilor.

O mică cantitate de antocian se extrage cu alcool amilic şi se adaugă acetat de sodiu; după observarea culorii se adaugă o picătură de clorură ferică şi se agită uşor eprubeta.

O altă probă de soluţie de antocian (3—4 mg% concentraţie) se agită bine pentru înglobarea aerului şi imediat se adaugă 1/2 din volum de hidroxid de sodiu 10%. Urmează imediat adăugarea de acid clorhidric concentrat şi alcool amilic. Se notează schimbarea culorii în acest test de „oxidare".

Ca urmare a aplicării acestor teste, la diferite extracte antocianice se poate observa:

Pelargonidina: roşu violet la alcool amilic-acetat de sodiu; nu se schimbă la $FeCl_3$; nu este distrusă la testul de oxidare.

Peonidina: diferă puţin de pelargonidină.

Cianidina: coloraţie violet roşcat cu acetat de sodiu şi alcool amilic; albastru strălucitor la $FeCl_3$; stabilă la testul de oxidare.

Malvidina: violet albăstrui în AcONa-alcool amilic, dar nu se schimbă la FCl_3; nu se schimbă la testul de oxidare.

Petunidina: violet-albăstrui la AcONa-alcool amilic și albastru curat după FCl_3; este distrusă la testul de oxidare.

Delfinidina: albastru în alcool amilic-AcONa; distrusă la testul de oxidare.

Cît privește antocianozidele acestea se comportă astfel:

Pelargonidin-3,5-dimonozida: colorație violet la adăugare de soluție de carbonat de sodiu, care trece în albastru verzui la adăugare de acetonă. La tratare cu 1/4 volum acid clorhidric concentrat și fierbere 1 minut, prin extracție cu alcool amilic furnizează o fluorescență verde.

Pelargonidin-3-glucozida virează roșu violet la tratare cu carbonat de sodiu.

Peonidin-3,5-diglicozidele colorație albastră la carbonat de sodiu, pe cînd *peonidin-3-glucozida* dă colorație violet.

Cianidin-3-glucozida: albastru cu carbonat, instabil în prezența hidroxilului de sodiu, pe cînd *crizantemina* dă albastru violet la carbonat care trece în albastru la hidroxid de sodiu.

Malvidin-3,5-diglicozidele albastru verzui cu carbonatul de sodiu, iar *malvidin-3-glucozida* (enina) albastru violet care nu se schimbă la hidroxid (G. M. Robinson și R. Robinson, 1931).

Cea mai eficientă metodă de identificare pentru antociani este cromatografia pe hîrtie sau pe strat subțire. Cromatografia pe hîrtie este mai rezolutivă, îndeosebi în sistemul de solvenți al lui Partridge, uscarea cromatogramei și redeveloparea cu acid acetic glacila 60%. Alți solvenți folosiți pentru migrare sînt:

— apă-HCl 10 N (97 : 3)
— acid acetic 60%
— n-butanol-acid acetic-apă (4 : 1 : 5) (Partridge)
— apă-acid acetic-HCl 10 N (82 : 15 : 3) (Forestal I)
— n-butanol-HCl 10 N-apă (70 : 20 : 5)
— acid acetic-apă-HCl-10 N (30 : 10 : 3) (Forestal II)
— acid formic-HCl 10 N-apă (5 : 2 : 3)

O bună separare se obține prin cromatografie bidimensională pe strat subțire de celuloză cu solvenții 1) Partridge și 2) soluție 6% de acid acetic. Revelarea se efectuează cu soluție alcoolică 5% de acid p-toluensulfonic (J. Masquelier și col., 1972).

Deoarece sînt colorați, antocianii dau spectre în vizibil, dar mai caracteristice pentru identificare și stabilirea structurii sînt cele în infraroșu.

Pelargonidina: 1693, 1595, 1572, 1518, 1437, 1405, 1006, 930, 847, 839, 817, 735, 682 cm^{-1}

Cianidina: 1630, 1605, 1572, 1511, 1440, 1402, 1020, 930, 904, 870, 839, 820, 809, 785, 727, 708, 678 cm^{-1}

Peonidina: 1630, 1577, 1490, 1460, 1030, 1015, 930, 875, 845, 830, 735, 713, 680 cm^{-1}

Delfinidina: 1630, 1585, 1573, 1510, 1442, 1036, 926, 860, 848, 816, 782, 720, 712 cm^{-1}

Petunidina: 1630, 1585, 1575, 1500, 1450, 1445, 1090, 1080, 1042, 958, 893, 858, 845, 830, 785, 715 cm^{-1}

Malvidina: 1628, 1580, 1565, 1525, 1485, 1459, 1450, 1395, 1110, 1045, 935, 885, 855, 845, 820, 790, 740, 715 cm^{-1}

În ce privesc antocianozidele, ele posedă spectre de absorbție în IR în benzi de vibrații de valență mult mai restrînse decît antocianidolii. Astfel:

Cianidol-3-glucozida: 1630, 1580, 1565, 1515, 1480, 1440, 1280, 1240, 1200, 1160, 1128, 1080, 1048, 1015 cm^{-1}

Cianidol-3,5-diglucozida: 1625, 1606, 1570, 1430, 1274, 1195, 1128, 1100, 1065, 995 cm^{-1}

Cianidin-3-soforozid-5-glucozida: 1280, 1236, 1195, 1068, 1015 cm^{-1} (K. Hayashi, 1972).

Determinarea cantitativă: datorită caracterelor lor se cunosc metode colorimetrice, spectrofotometrice și densitometrice, pentru dozarea antocianilor.

Acțiune și întrebuințări. Antocianozidele, ca atare, sau sub forma unor preparate vegetale, au mai puțină utilizare și numai de la introducerea, în arsenalul terapeutic, a preparatelor de afin, au început să fie mai atent studiate (Haslam E., 1975). Astfel, s-a constatat că unii antociani au proprietăți vazotonice, îndeosebi la nivelul vaselor mici, iar dintre acestea interesează, în primul rînd, cele din creier ca și capilarele oculare. Au însă acțiune și la nivelul marei circulații ca hipotensori. Antocianozidele potențează efectul cateholaminelor la nivel coronarian și acțiune antiinflamatoare inhibînd edemele induse prin hialuronidază, antihistamin-hormonul, dar sînt inactive față de edemul indus de serotonină.

Mai este demonstrată activitatea lor în microangiopatia diabetică, cînd reduc biosinteza colagenului polimerizat și a glicoproteinelor structurale, responsabile de îngroșarea vaselor capilare la diabetici; reduc activitatea elastolitică, crescută în diabet și reduc permeabilitatea crescută a barierei hemo-cerebrale. Din aceste motive preparate pe bază de antocianozide (DIFRAREL, DIFEBIOM) sînt indicate ca adjuvant în tratamentul afecțiunilor vasculare la diabetici, în doze de 500 mg/zi, timp de 8—30 luni (Timberlake C. F. și col.).

Mai bine cunoscuți, din punct de vedere farmacodinamic și terapeutic sînt, însă, leucoantocianii. S-a discutat la capitolul „Flavonoide", despre acțiunile acestora, biflavonoidelor și a catehinelor, ca însoțitori în metabolismul vitaminei C. Încă din 1943, Lavollay și școala sa puseseră în evidență activitatea epicatehinei asupra permeabilității vasculare, de o mie de ori mai puternică decît a citrinei (Lavollay J., Parrot J. I., Silvester J., 1943). Pe de altă parte, Masquelier și col. (1970) au arătat că leucocianidolul posedă efecte vasculare analoage, calitativ și cantitativ, cu epicatehina. Ori, de cele mai multe ori, așa-numiții procianidoli sînt formați dintr-o moleculă de leucoantocianidol și una de epicatehină, mai rar catehină.

Pe de altă parte, Bigwood arătase încă din 1939 că saturarea organismului uman cu vitamină C are loc mai ușor cu fructe proaspete decît

cu acid ascorbic pur. În această relaţie, aşa cum s-a mai arătat, o influenţă deosebită o are prezenţa flavonoidelor, dar mai ales sub formă de proantocianidoli.

La primul simpozion al compuşilor fenolici, din 1966 de la Moscova, Chamrai şi Medovar propuseseră ca indici pentru evaluarea activităţii biologice a polifenolilor vegetali, determinarea:

— glicogenul hepatic,
— activitatea peroxidazei sanguine,
— activitatea citocrom-oxidazei,
— activitatea ceruleoplasminei.

La animalele carenţate deopotrivă, în vitamină C şi factor P, administrarea singulară a acidului ascorbic nu parvine să normalizeze situaţia. Dacă animalelor carenţate li se administrează, concomitent, vitamină C şi procianidol-dimer din scoarţa de pin maritim, animalele revin la normal. E. F. Chamrai (1969) a imaginat o experienţă prin care, unui iepure i se aplică, pe picior, timp îndelungat, un garou. Metabolismul organo-fosforic al muşchiului este grav perturbat. La administrarea asociată de acid ascorbic şi procianidol-dimer, metabolismul se restabileşte, pe cînd administrarea separată a celor doi factori nu are nici un efect.

Ca urmare a celor relatate mai sus, Masquelier a emis, în această direcţie, următoarele idei:

— există în regnul vegetal o serie de polifenoli al căror efect vascular la animalele normale, necarenţate, a fost demonstrat. Acţiunea lor se poate explica prin influenţarea metabolismului adrenalinei;
— printre aceşti polifenoli, 3,4-flavanolii şi, în special, leucocianidolul, sînt singurii care se fixează de o manieră apreciabilă în organism;
— această fixare, despre care nu se ştie precis dacă angajează polifenolii, ca atare, sau metaboliţii lor, are loc în situsuri preferenţiale, acolo unde prezenţa acidului ascorbic este indispensabilă;
— odată eliberaţi în organism (din procianidol-dimeri) flavanolii contractează o legătură chimică cu acidul ascorbic, sub care formă difuzează în celule. În felul acesta flavanolii sînt adevăraţi transpotori, în organism, ai acidului ascorbic. Această posibilitate de legături între acidul ascorbic şi flavanoli, se poate constata cu uşurinţă din schema alăturată, în care sînt reprezentate nivelele de oxido-reducere ale diferitelor tipuri de polifenoli. Leucoantocianidolii sînt cei mai activi, ca urmare a uşurinţei cu care pot forma un carbocation dotat cu mare reactivitate.

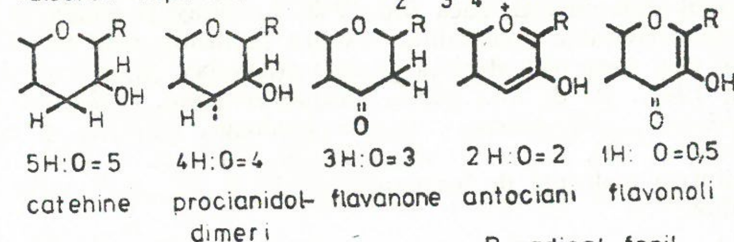


Fig. 304 — Valoarea raportului H/O la C_2, C_3, C_4 din heterociclul flavonoidelor

Pe de altă parte, deşi E. Roux şi colaboratorii săi (1972) au arătat că leucoantocianidolii, sub formă de oligopolimeri, nu au o afinitate semnificativă faţă de substratele de colagen, în schimb leucoantocianidolii sub formă de carbocationi, se fixează cu uşurinţă pe structurile mucopolizaharidice, foarte anionice. Aceasta explică protejarea polizaharidelor faţă de enzimele depolimerizante, aşa cum a arătat Tayeau şi colab. (1956) în cazul hialuronidazei şi explică, totodată, compoziţia protocianinei, cu componenta sa pectică.

În sfîrşit, în 1970, S. A. Baischieva a arătat că dacă sînt iradiate animalele cu grefe de sarcom M—1, este necesară o doză de iradiere cu 50% mai redusă dacă, concomitent, se administrează leucoantocianidoli ca leucocianidol, leucopelargonidol, leucodelfinidol şi leucodelfinidolglucozidă.

Bibliografie

1. BONIFACE R., MISKULIN M., ROBERT L., ROBERT A.M., — ,,The Flavonoids and Bioflavnoids", L. Farkas, M. Gabor, F. Kallay, Akademiai Kiado, Budapest, 1986.
2. BETTINI V., FIORI A., MARTINO R., MAYELLARO F., TON P., — Fitoterapia, 56 (2), 1985, 67.
3. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V., Farmacognozie, Ed. IMF—Bucureşti, vol. I, 1979.
4. HASLAN E., — ,,The Flavonoids", J. B. Harborne, T. J. Mabry, H. Mabry Chappamn & Hall Ed., London, 1975.
5. Timberlake C.F., Bridle P., ,,The Flavonoids, op. cit. cap.
6. GRIGORESCU Em., STĂNESCU U., Farmacognozie Ed. IMF — Iaşi, 1974.

6.2.1. Cyani flos

Sînt florile speciei *Centaurea cyanus* L., compozită originară din toată Europa şi Asia occidentală, denumită popular, albăstrele, vineţele, floarea grîului.

Creşte frecvent prin lanurile de grîu, pe marginea drumurilor, este anuală, ajunge la înălţimi de 30—80 cm, cu frunze linear lanceolate la partea superioară a tulpinii şi tripartite la partea inferioară. Florile sînt capitule tipice compozeelor, iar fructele achene prevăzute cu papus.

Obţinerea produsului. Se recoltează capitulele întregi sau numai florile ligulate. Se usucă natural sau în uscătoare la 45—50°C.

Caractere macroscopice. Capitulele, lung pedunculate, cu un involucru format din bractei imbricate cu marginile membranoase şi ciliate, cu flori tubuloase în centru, de culoare albastră, iar pe margini cu flori ligulate, cu marginea tridinţată ,de culoare albastră, dar poate fi şi rozee sau albă. Au gust sărat şi sînt lipsite de miros.

Comuoziţia chimică. Conţin cianidol şi cianocentaureină care este o protocianină formată din 4 molecule de cianidol-3,5-diglucozidă (cianozidă), din 3 molecule ale glucozidei unei biflavonoide formate din metil-apigenol şi metil-vitexină, alături de fier şi pectină. Florile mai conţin

flavone, poliholozide, principiu amar şi urme de poliine, între care F. Bohlmann şi colab. (1957) au identificat heptadeca-2,4,6-triin-8,10,16-triena.

Acţiune şi întrebuinţări. Se foloseşte ca antiinflamator şi astringent, îndeosebi în oftalmologie, iar ca diuretic datorită flavonoidelor. Mai prezintă acţiune antibiotică, care se datoreşte poliinelor (Monea M., Sabău M., Racz G., 1968). Intră în compoziţia unor ceaiuri medicinale, alături de alte droguri vegetale ca *Meliloti herba* şi *Plantaginis folium*, dar şi pentru corectarea aspectului unor astfel de ceaiuri datorită culorii frumoase, albastre, a ligulelor.

Bibliografie

1. MONEA M., RÁCZ G., — Rev. Med. (Tg. Mureş), 24, 1978, 166.

6.2.2. Hibisci sabdariffae flos

Sînt petalele care se recoltează de la specia *Hibiscus sabdariffa* L. (sin. *Sabdariffa rubra* Kostel), plantă din familia *Malvaceae*, originară din Africa Centrală, din Asia tropicală şi subtropicală. Este mult cultivată în zona ţărilor afro-arabe, Sudan, Egipt, ca şi în Orientul Apropiat, Siria, Arabia Saudită.

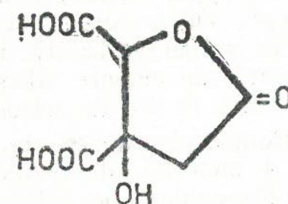
Este foarte asemănătoare cu speciile de *Hibiscus* cultivate la noi (*Hibiscus syriacus*).

Caractere macroscopice. Se recoltează, de obicei, numai petalele care se prezintă ca o masă friabilă, foioasă, în stare uscată, de culoare roşu grenat, cu gust acrişor şi lipsite de miros.

Compoziţie chimică. Culoarea roşie este dată de antocianidolii şi antocianozidele conţinute, şi anume: delfinidol, delfinidol-3-xilozilgucozida (hibiscina sau hibiscozida), hibiscetolul şi glicozida sa hibiscitrina, gosipetina, herbacetolul şi 7-glucozida sa, herbacitrina.

Conţine o cantitate mare de acizi organici, dintre care 12—17% sînt reprezentanţi prin acid citric, iar 23—25% prin acid hibiscic, alături de acizii ascorbic, malic, malonic, tartric, oxalic, glicolic, protocatehic. Acidul hibiscic, este izomer, ca structură, acidului ascorbic.

Acţiune şi întrebuinţări. Florile de culoare roşie violacee, uscate şi întregi sau mărunţite, sînt utilizate în ţările arabe amintite, pentru obţinerea unor băuturi răcoritoare, reconfortante şi stimulente, sub numele de „*karkadeh*". Băutura respectivă se obţine prin infuzare şi poate înlocui cafeaua. Se obţin şi extracte liofilizate, asemănătoare preparatelor „instant", sub forma unei pulberi de culoare roşie vie, solubilă în apă rece, denumită tot karkadeh. În unele ţări ca Elveţia, Germania, Olanda, Franţa, karkadeh-ul intră în compoziţia unor băuturi denumite TONI-FLOR, cu rol tonifiant, reconfortant.



polimer proantocianic

Alături de antociani, un rol deosebit îl are acidul hibiscic, care poate ajunge pînă la 7% din totalul de acizi, fiind lactona acidului D-allo-oxicitric.

Datorită compoziţiei sale, karkadeh-ul prezintă diferite acţiuni farmacodinamice. A. Sharaf a demonstrat acţiunea antispastică asupra musculaturii intestinale şi uterine; tot el a determinat proprietăţile hipotensive, lipsite de efecte secundare, ale decoctului şi infuziei (1962, 1963). Infuzia şi extractul sînt puternic antiseptice, iar în doze mari posedă acţiune tenifugă.

G. Racz şi E. Racz—Kotilla (1973) au demonstrat efectul diuretic şi saluretic.

În Sudan, produsul vegetal este folosit, în medicina tradiţională ca şi în activitatea casnică, drept febrifug, tonic general, reconfortant şi vitaminizant. Frunzele plantei sînt folosite, sub formă de infuzie, ca vitaminizant şi sedativ. Aplicate local au un efect emolient, datorită conţinutului în mucilag.

Acţiunea sa cea mai importantă constă în sinergismul dintre antocianozide şi acidul hibiscic. Acţiunea se manifestă prin raţionalizarea consumului de oxigen la nivel cerebral, ceea ce realizează, imediat după ingerarea băututrii, un efect şi senzaţia de stimulare a activităţii cerebrale, favorabile ridicării pragului şi randamentului în activitatea intelectuală. Şi efortul fizic este îmbunătăţit după ingerarea de karkadeh.

Bibliografie

1. GRIGORESCU Em., CIULEI I., STĂNESCU U., — Index Fitoterapeutic, Edit. Medicală, Bucureşti, 1986.

6.2.3. Malvae arboreae flos

Sub această denumire se înţeleg de fapt florile recoltate de la specia *Althaea rosea* Cav. *var. nigra* şi *var. athropurpurea*, din familia *Malvaceae*, denumită popular nalbă de grădină.

Este originară din Orient, dar în prezent s-a extins în numeroase regiuni temperate, ca plantă ornamentală. La noi poate fi întîlnită numai prin grădini.

Este o plantă bianuală care poate atinge pînă la 3 m înălţime, cu tulpina aspru păroasă, cu frunze alterne 3—7 lobate, aproape rotunde

şi flori mari cu un diametru de circa 10 cm, uneori involte, solitare, sau cîte 2—4. Fructul însoţit de caliciul persistent este format din numeroase mericarpe.

Obţinerea produsului. Recoltarea florilor se face după ofilirea lor, manual, cînd se desprinde floarea întreagă sau numai corola.

Uscarea se face la umbră.

Caractere macro- şi microscopice. Se prezintă ca flori uscate de culoare negru violaceu, strînse, cu un diametru de 6—10 cm cînd se etalează după umectare, cu un caliciu dublu, pubescent, format dintr-un înveliş extern, calicuul, mai mic în comparaţie cu cel intern, alcătuit din nouă piese. Corola este formată din cinci petale late, emarginate, de culoare violet neagră, cu luciu metalic. Androceul este monadelf, iar ovarul pluricarpelat.

Sînt lipsite de miros iar gustul este slab, mucilaginos.

Într-un preparat microscopic lasă să se observe peri tectori şi glandulari caracteristici familiei Malvaceae, ţesuturi cu druze de oxalat de calciu, polen, fragmente din epiderma pieselor florale .

Compoziţia chimică. Conţin mucilag, tanin şi un complex antocianic denumit alteină. Acest complex conduce, prin hidroliză, la un amestec de trei antocianidoli şi anume: delfinidol, monometoxi-delfinidol şi dimetoxi-delfinidol sau malvidol. Toţi aceşti trei antocianidoli, înainte de a fi fost separaţi din amestecul de hidroliză al alteinei, au fost consideraţi ca un corp unitar care purta denumirea de alteidină.

Întrebuinţări. Mai rar este folosit ca emolient, datorită mucilagului, sub formă de infuzii şi decocturi. Mai frecvent este utilizată pentru colorarea oţetului aromatic, datorită complexului antocianic. Este adesea utilizat, produsul uscat, pentru a corecta aspectul unor ceaiuri medicinale.

Bibliografie

1. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. — Farmacognozie, Edit. IMF-Bucureşti, 1979.
2. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U. — Farmacognozie, Edit. IMF-Iaşi, 1974.

6.2.4. Myrtilli fructus

Reprezintă fructele mature recoltate de la subarbustul *Vaccinium myrtillus* L., *Ericaceae* denumit popular afin. După amplasamentul său, în zonele montane din Europa, nordul Asiei şi America, poate atinge dimensiuni de 20—60 cm. Prezintă o tulpină lemnoasă la bază, cu frunze ovale, fin dinţate şi reticulate şi care poartă la axila lor, una sau două flori rozee, urceolate.

Obţinerea produsului. Se recoltează manual sau cu ajutorul unor piepteni, la completa maturitate. Se îndepărtează frunzele şi celelalte impurităţi şi se usucă în camere încălzite sau în uscătoare, la maximum 70 °C. Trebuie să aibă consistenţa stafidelor.

Caractere macroscopice. Sînt bace sferice, zbîrcite, de culoare albastră negricioasă, cu gust dulceag, acrişor, uşor aromat. Conţin seminţe brune, în formă de semilună, lungi de 1—2 mm, înglobate într-o pulpă de culoare albastră violacee.

Compoziţia chimică. Coloraţia fructelor este dată de o serie de glicozide ale cianidolului, delfinidolului, malvidolului şi petunidolului. Mirtilinele a şi b au fost identificate ca 3-glucozida şi respectiv 3-galactozida delfinidolului. Mai conţin 7—10 % taninuri catehice, glucide, caroten, pectine, vitaminele C şi B, acid ursolic şi oleanolic, β-amirenol, acizi organici curent întîlniţi în fructe.

Acţiune şi întrebuinţări. Prezenţa taninurilor explică proprietăţile antidiareice şi antiseptice ale produsului. În tractul gastrointestinal taninurile intervin prin aglutinarea bacteriilor din flora microbiană, oprind astfel fermentaţia; coagulează plăgile sanguinolente şi diminuează secreţia.

Flavonoidelor li se atribuie importante şi variate proprietăţi farmacologice. Numeroase firme comercializează antocianozidele extrase din aceste fructe, sub forma unor specialităţi farmaceutice. Cel mai cunoscut este preparatul DIFRAREL, realizat în ţara noastră sub denumirea de DIFEBIOM, în care predomină heterozidele derivaţilor delfinidolului. Prin potenţialul lor de angioprotectori (factori P) ca şi acţiunea trofică şi antiaterogenă, aceste preparate protejază pereţii vaselor sanguine. Datorită acţiunii diuretice şi uşor coronar-dilatatoare înlesneşte reglarea cardiovasculară, iar prin efectul activant asupra regenerării purpurii retiniene sensibilizează fotoreceptorii. Protejează vascularizaţia oculară.

Pentru aceste calităţi, preparatele de afin, ca şi fructele [sub diverse forma, sînt indicate în arterite ale membrelor inferioare, ateroscleroză cerebrală şi tulburări de circulaţie encefalică, în hipertensiune arterială, sechele după infarct, coronarite, tulburări vasculare de senescenţă, maladii vasculare ale diabeticilor. Acţiunea hipoglicemiantă, atribuită prezenţei glicozidelor delfinidolului, mirtilina şi neomirtilina, se manifestă atît pe cale bucală cît şi intravenoasă. A dat bune rezultate în microangiopatia diabetică.

Contractează contracţia vaselor venoase indusă de 5-hidroxi-triptamină; inhibă activitatea elastazei, enzimă proteolitică ce intervine în degradarea ţesutului conjunctiv, a fibrelor elastice şi care este implicată în unele patologii vasculare; stimulează mecanismele fiziologice antiagregante plachetare, prin stimularea producţiei de PGI 2, intervenind în prevenirea trombozei; reduce răspunsul contractil al arterelor coronare izolate induse cu bariu; potenţează efectul catecolaminelor la nivelul vaselor coronare.

Preparatele din afin se administrează, cu succes, în formele uşoare de diabet, iar în cele mai grave se poate asocia cu insulină la reducerea dozajului acestuia.

Prin asocierea antocianilor din afine, coacăze şi mure, în cadrul Facultăţii de Farmacie—Bucureşti, a fost realizat un medicament echivalent produsului de import, primind denumirea de LARINGOSAN şi fiind eficient în afecţiuni ORL.

Bibliografie

1. JONADET M., MEUNIER M. T., BASTIDE J., BASTIDE P., J. — Pharm. Belg., 38 1983, 41.

2. PAVELESCU M., — Teză doct., IMF-Iaşi, 1984.
3. BETTINI V., MAYELLARO, TON P., ZANELLA P., — Fitoterapia, 55(5), 1984, 266.
4. BONIFACE R., MISKULIN M., ROBERT L., ROBERT A. M., —Flavonoides and Bioflavonoids, 1985, ed. L. Farkas, M. Gabor, F. Kallay, Akadémiai Kiado, Budapest, 1986.
5. BETTINI V., FIORI A., MARTINO R., MAYELLARO F., TON P., — Fitoterapia, 56(2), 1985, 67.

6.2.5. Ribes nigri fructus

Sînt fructe recoltate de la coacăzul negru, *Ribes nigrum* L., arbust din familia *Saxifragaceae*, mult cultivat în scopuri alimentare. Se prezintă sub formă de mici bace negre, de formă globuloasă şi care păstrează la capătul anterior, restul caliciului. Conţin o mare cantitate de vitamină C şi glicozide ale cianidolului şi delfinidolului. Extractele liofilizate din coacăzul negru stau la baza preparatelor obţinute în cadrul facultăţii de Farmacie din Tîrgu Mureş, HIPORIB, RUBIFER şi RUBIFER-compus.

Preparatele acţionează în tulburările circulatorii de origine venoasă, în ameliorarea microcirculaţiei, creşterea acuităţii vizuale, în maladii gastrointestinale, în afecţiuni hepatobiliare, în ateroscleroză, insuficienţă cardiacă şi respiratorie.

Extractul antocianic din acest produs este folosit la realizarea unui medicament de uz stomatologic, denumit STOMAGINGIV, la Facultatea de Farmacie, Bucureşti (Ciulei I., V. Istudor, Gafar M., Dumitru H. — Brevet de invenţie RO.93512, 1987).

Bibliografie

1. ZAGONI E., RACZ G., PETER M. — Symposium Flavonoidae, Cluj-Napoca, 1984.
2. RACZ-KOTILLA E., RACZ G. — Planta Med., 32, 1977, 110.

6.2.6. Rosae petalum (Rosae flos)

Sub această denumire se înţeleg petalele unor specii de trandafir (*Rosa gallica* L., *R. damascena* Mill.. *R. centifolia* L.), recoltate înaintea maturizării complete a florilor.

Coloraţia acestor petale este dată de cianidol şi de glicozidele sale. Alături de pigmenţii menţionaţi se mai găsesc glicozide ale cvercetolului, 0,01—0,04% ulei volatil, care conţine ca element principal geraniolul şi esterii săi (50—70%) (vezi şi uleiuri volatile), taninuri catehice, glucide.

Se foloseşte ca astringent, ca antiseptic datorită prezenţei taninurilor dar şi a antocianilor, intrînd în compoziţia preparatului Mel Rosatum. Acesta este indicat în tratamentul aftelor bucale, fiind comod de administrat dar şi eficient.

Petalele de trandafir se mai folosesc pentru colorarea şi parfumarea ceaiurilor medicinale.

7. TANINURI

În literatura de specialitate pot fi întîlnite mai multe definiţii ale taninurilor, însă nici una dintre ele nu este atotcuprinzătoare şi, totodată, strict specifică, datorită marii heterogenităţi a compuşilor care intră în această clasă de substanţe.

Unele din aceste definiţii sau cuprind şi alte substanţe, ce nu sînt taninuri, sau omit unele proprietăţi generale, specifice, însă, numai taninurilor.

În esenţă, taninurile sînt substanţe de natură vegetală, care nu conţin azot în molecula lor şi aparţin clasei polifenolilor (din seria acizilor polifenolcarboxilici, sau din seria fenil-benzopiranului), sînt în general produşi amorfi, solubili în apă, dau coloraţii intense cu sărurile ferice şi se folosesc pentru proprietăţile lor de a forma compuşi impermeabili şi imputrescibili, cu proteinele.

Mai trebuie menţionat că denumirea de „tanin", curent folosită este improprie, ţinînd seama de marea diversitate de substanţe ce se înţeleg sub această denumire.

Este mai corect, în acest caz, a le numi „taninuri" sau „materii tanante" (C. D. Neniţescu, 1958).

Răspîndirea. Taninurile sînt substanţe foarte răspîndite în regnul vegetal.

Mai puţin prezente la monocotiledonate, se întîlnesc mai mult la dicotiledonate şi gimnosperme, plante mai vechi, al căror metabolism a trăbătut multe etape şi a evoluat către substanţe macromoleculare, cu o structură chimică complexă, mai adaptat anumitor condiţii de mediu.

Familii foarte bogate în taninuri sînt: *Amentaceae, Rosaceae, Leguminoasae, Myrtaceae, Geraniaceae, Gentianaceae, Rubiaceae, Fagaceae,* alături de familia *Abietaceae.*

Mai puţin bogate sînt familii ca *Ranunculaceae*-le şi *Labiatae*-le şi nu au fost încă semnalate la *Cruciferae* şi *Papaveraceae.*

În organismul plantei se găsesc acumulate, mai ales în scoarţe, organe subterane, centrul tulpinii la arbori (inima lemnului) şi în formaţii patologice.

În frunze, fructe, în ţesuturile cu intensă activitate fiziologică, sînt prezente forme mai simple din punct de vedere chimic, pe cînd în organele de rezervă se acumulează sub formă macromoleculară.

Taninuri se găsesc fie dizolvate în sucul vacuolar al unor celule parenchimatice nediferenţiate (parenchim cortical, liber secundar, măduvă), fie în celule specializate (idioblaste tanifere).

În produsele uscate, taninurile cristalizează pe pereţii celulelor ce le conţin.

Biosinteza. Biosinteza taninurilor a fost studiată pe seminţele în germinaţie, dar şi pe frunzele plantulelor de ceai, în dezvoltare, de către Kursanov (1952—1956).

S-a constatat că biosinteza taninurilor este în funcţie de cantitatea de glucide şi proteine aflate în plantă, ca şi de intensitatea fotosintezei.

Un important rol în biosinteza taninurilor catehice, îl are conţinutul în leucoantociani, care constituie un material de bază pentru sinteza flobafenelor (E. C. Bate—Smith, T. Swain, 1953; W. E. Hillis, 1956; W. E. Hillis, G. Urbach, 1958; D. G. Roux, 1958) (pentru detalii vezi biosinteza heterozidelor cu nucleu fenolic şi a flavonelor).

Schematic, biosinteza taninurilor poate fi reprezentată astfel:

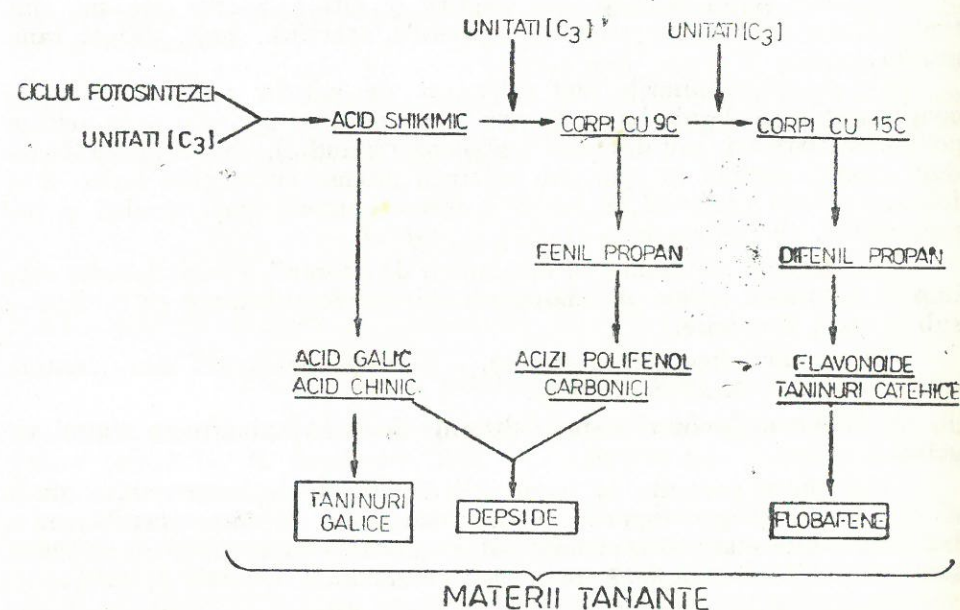
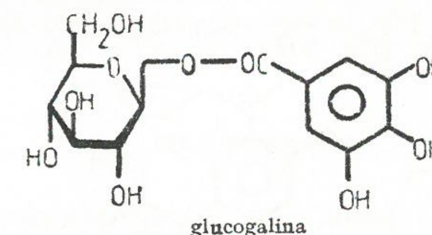


Fig. 305 — Biosinteza taninurilor

Din schema prezentată se poate constata cu uşurinţă că diferitele grupe de substanţe trec din unele în altele, de la compuşii cei mai simpli din ciclul fotosintezei, pînă la moleculele cele mai complicate, de flobafene. În felul acesta, faptul că de cele mai multe ori, produsele tanante, extrase din diferite surse vegetale, sînt amestecuri complexe de compuşi diferiţi structural, este pe deplin justificat.

Structura chimică. Aşa cum s-a specificat în definiţie, taninurile aparţin, din punct de vedere chimic, la două clase de compuşi.

Dintre acizii polifenolcarboxilici, cel mai răspîndit constituent din compoziţia taninurilor este acidul galic care, în forma sa cea mai simplă, se găseşte esterificat cu glucoză în structura glucogalinei.



glucogalina

Acidul galic conduce la o serie de alţi compuşi, combinîndu-se cu el însuşi. Cel mai simplu dintre aceştia, este produsul de autoesterificare, acidul m-digalic sau m-galoil-galic. (Fig. 306)

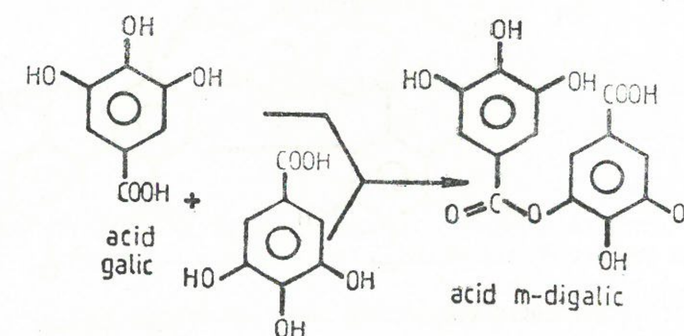
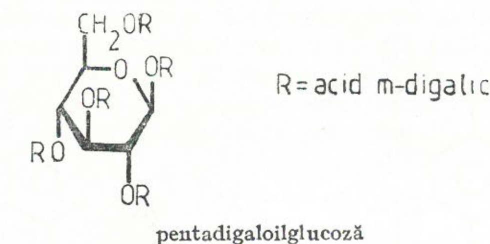


Fig. 306 — Formarea acidului m-digalic

Acidul m-digalic a fost identificat în compoziţia taninurilor din galele chinezeşti. Prin precipitări fracţionate cu hidroxid de aluminiu (E. Fischer), s-a obţinut o combinaţie care s-a dovedit a fi un pentaester al glucozei cu acidul m-digalic.



pentadigaloilglucoză

În acelaşi gale chinezeşti au fost identificate însă şi alte componente în care oxidrilii glucozei pot fi esterificaţi şi cu acid m-trigalic, sau chiar cu resturi m-oligo-galoilgalice. Aşa este, spre exemplu, compusul 1,2,3-tri-0-4-digaloil-6-m-trigaloil-D-glucoză. Resturile cele mai lungi de acizi m-oligo-galoilgalici se fixează la alcoolul primar de la C_6 al glucozei. Uneori, însă, glucoza mai poate fi esterificată şi cu acidul hexahidroxidifenic.

Exemple de substanţe tanante cu structură complexă pot fi amintite brevilagina, corilagina din Dividivi, sau taninurile din algele brune.

Acidul galic formează însă şi produşi de condensare. Prin condensare oxidativă, două molecule de acid galic se leagă direct în acidul hexahidroxidifenic, pentru ca apoi, prin lactonizare parţială sau totală, să conducă la acizii luteolic şi elagic. (Fig. 307).

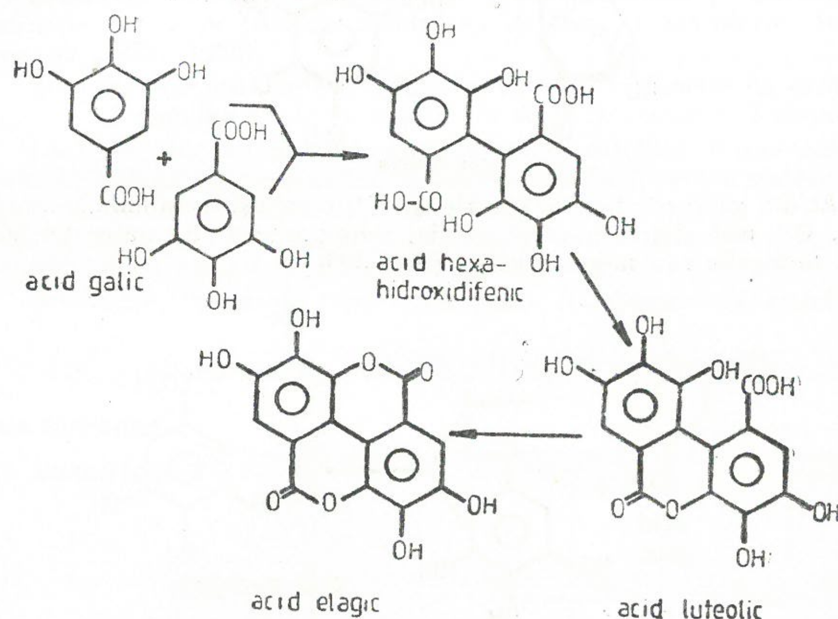
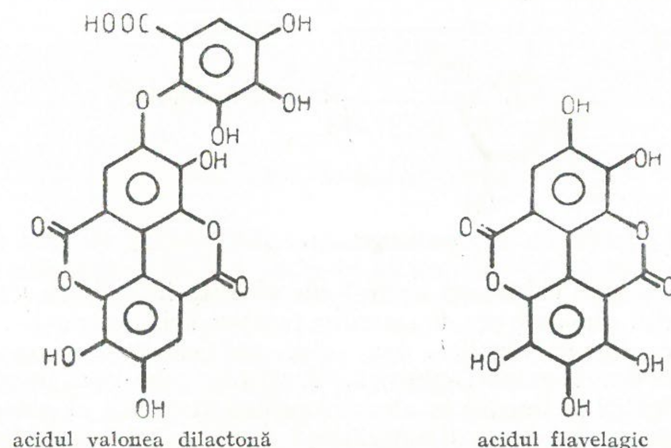


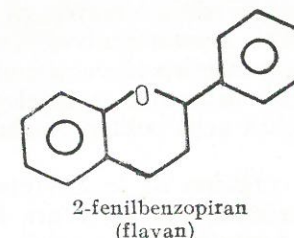
Fig. 307 — Formarea acizilor luteolic şi elagic

Un ester al acidului elagic cu acidul galic este acid valonea-dilactona, din speciile de *Valonea*, produs mult utilizat în industria tăbăcăriei, pe cînd acidul flavelagic este un acid cu un oxidril în plus (R. L. Ramachandra, R. R. Ramakrishnan, 1965).



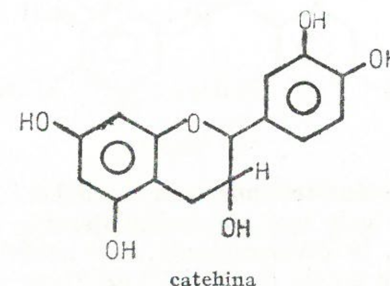
acidul valonea dilactonă — acidul flavelagic

Cea de a doua grupă de compuşi sînt, de fapt, derivaţi ai 2-fenilbenzopiranului.



2-fenilbenzopiran
(flavan)

Cel mai simplu compus din această serie este catehina (3, 5, 7, 4'-pentahidroxiflavan).



catehina

Clasificarea. Ca şi în cazul definiţiei, o serie de autori au elaborat sisteme de clasificare a taninurilor (Hlasiwetz, Braemer, Dekker, Freudenberg).

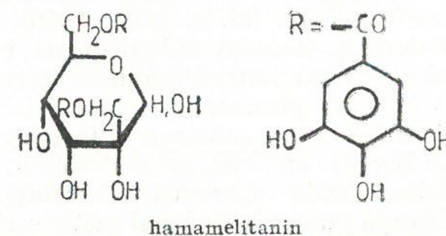
În cele ce urmează ne vom ghida după clasificarea taninurilor elaborată de K. Freudenberg.

Conform acestei clasificări, împărţim taninurile în două grupe mari: galotaninuri şi taninuri catehice.

A. *Galotaninuri.* Se mai numesc şi taninuri galice sau pirogalice, deoarece prin distilare uscată conduc la pirogalol. Prin fierbere cu acizi diluaţi, sau în prezenţa enzimei tanaza, sînt hidrolizate în corpi mai simpli, ca acizii polifenolcarboxilici şi uneori molecule de glucoză, din care cauză mai sînt denumite şi taninuri hidrolizabile.

Din acest punct de vedere se împart în mai multe subgrupe:

1. Esteri ai glucozei sau ai unei oze specifice cu diverşi acizi polifenolcarboxilici. Un astfel de exemplu este hamamelitaninul din frunzele de ***Hamamelis virginiana*** şi care este esterul galic al unei oze specifice, hamameloza.

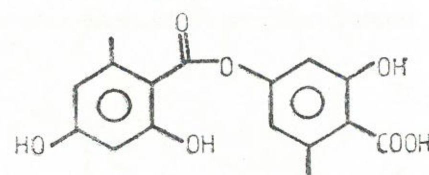


hamamelitanin

2. *Glicozidele acidului elagic.* Din cauză că acidul elagic nu mai are la dispoziţie funcţii carboxil libere, pentru esterificarea oxidrililor glucozei, nu poate contracta cu aceasta decît combinaţii glicozidice, avînd libere încă patru funcţii oxidril. Din aceste motive, astfel de combinaţii se mai numesc şi taninuri elagice, tanoglicozide sau tanozide.

3. *Depside.* Sub această denumire se înţeleg esterii dintre două sau mai multe molecule din acelaşi acid polifenolcarboxilic, sau a diferiţi acizi din această serie, între ei.

Denumirea „depside" provine de la cuvîntul latin depso (a tăbăci) şi, după numărul de acizi simpli, din structura lor, se cunosc depside (2 acizi), tridepside (3 acizi), tetradepside (4 acizi) etc.

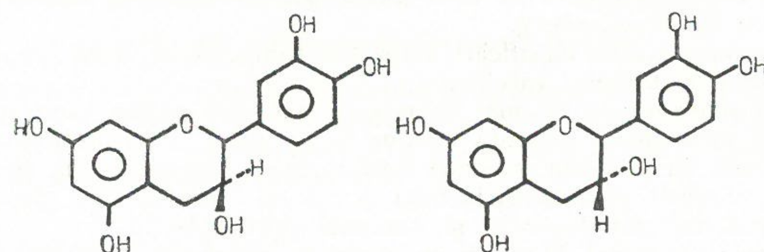


acid lecanoric

Depsidele sînt răspîndite îndeosebi în licheni, dar le întîlnim şi în alte specii. Una dintre cele mai răspîndite depside este acidul m-digalic. O altă depsidă comună, în diverse plante, este acidul clorogenic, ce rezultă din esterificarea acizilor cafeic şi chinic (vezi *Cynarae folium*).

Din frunzele de *Cynara scolymus* a fost izolată tridepsida cinarina, care este acidul dicafeil-chinic (v. *Cynarae folium*).

Din genurile de licheni *Rocella, Lecanora* etc, a fost extrasă depsida, acidul lecanoric, care sub forma esterului cu eritrita se numeşte eritrină.



catehina ; epicatehina

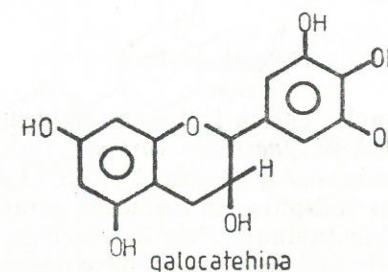
Pentru că cea mai mare parte din depside au fost izolate iniţial din licheni, au mai fost denumite şi acizi lichenici. Alte exemple de acizi lichenici mai sînt acizii evernic, giroforic, anziaic, norstictic, olivetoric, barbatic, stictic, usnic, divaricatic etc. (M. E. Hale, 1966).

B. *Taninuri catehice.* Şi această subgrupă de taninuri poartă mai multe denumiri. Astfel, se mai numesc taninuri pirocatehice, pentru că prin distilare uscată conduc la pirocatehină, taninuri condensate, deoarece adesea se găsesc sub formă de macromolecule şi în sfîrşit, taninuri nehidrolizabile pentru că, prin fierbere cu acizi, nu se desfac în compuşi mai simpli ci, din contră, se condensează în macromolecule uriaşe.

Şi în acestă subgrupă putem întîlni mai multe serii de compuşi.

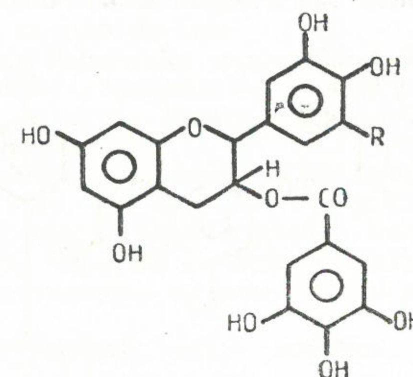
1. *Taninuri catehice simple* sau *catehine.* Sînt formate din derivaţii 2-fenil-benzopiranului sau flavanului, substituiţi cu un număr variabil de oxidrili şi care, cel mult, se pot esterifica cu acidul galic sau, uneori, să formeze combinaţii glicozidice cu glucoza.

Cel mai răspîndit dintre aceşti compuşi este catehina (3, 5, 7, 3′ 4′-pentahidroxiflavanul)



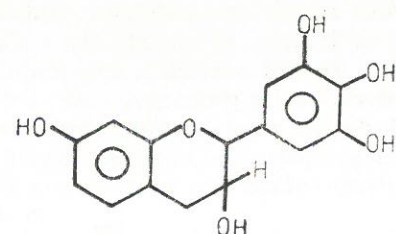
Catehina poate fi însoţită de stereoizomerul său, epicatehina şi ambele se pot găsi sub forma celor doi izomeri optici D şi L, ca şi a racemicilor lor, DL.

3,5,7,3′,4′,5′-hexahidroxi-flavanul se numeşte şi galocatehină şi în mod analog, şi la acesta întîlnim epimerii respectivi (epigalocatehina),D,L şi DL. A fost denumită astfel, deoarece restul fenilic de la C_2 conţine trei oxidrili, ca în acidul galic.



galatul de catehină R=H, galatul de galocatehină R=OH

În sfîrşit, atît catehina cît şi galocatehina se pot esterifica cu acidul galic, la oxidrilul din poziţia 3, pentru a coduce la combinaţiile respective, sub forma tuturor izomerilor, epi şi optici, enumeraţi mai sus.



chebrachocatehina

O catehină mai simplă, căreia îi lipsește oxidrilul din poziția 5, este chebrachoctehina, prezentă în *Quebracho cortex*.

Flobafene. Prin condensarea catehinelor, cu stabilirea unor legături C—C, care nu se mai pot hidroliza, se formează compuși macromoleculari denumiți flobafene sau flobataninuri. Prin încălzire cu acizi, gradul de condensare se mărește, conducînd la produși de culoare roșie pînă la negru și cu solubilitate mai redusă în apă.

Un exemplu de flobafen, cu o structură foarte simplă, este compusul extras mai de mult, din tegumentul semințelor de *Arachis hypogea* (J. Masquellier, 1948) și care este format din două molecule de catehină, legate în poziția 4-4'.

Mai tîrziu, au fost izolați și alți dimeri, provenind fie de la antocianidoli, fie de la catehine, de către Brown, Freudenberg și alți autori și care demonstrează modul cum se leagă resturile de catehină în molecula flobafenică.

Astfel, din fructele de *Crataegus* sau din cotiledoanele de *Cola acuminata*, a fost izolat un pronatocianidol-dimer, iar din scoarțele de *Quercus* 6'-8-catehin-catehin-dimerul sau 6',8-galocatehin-catehin-dimerul.

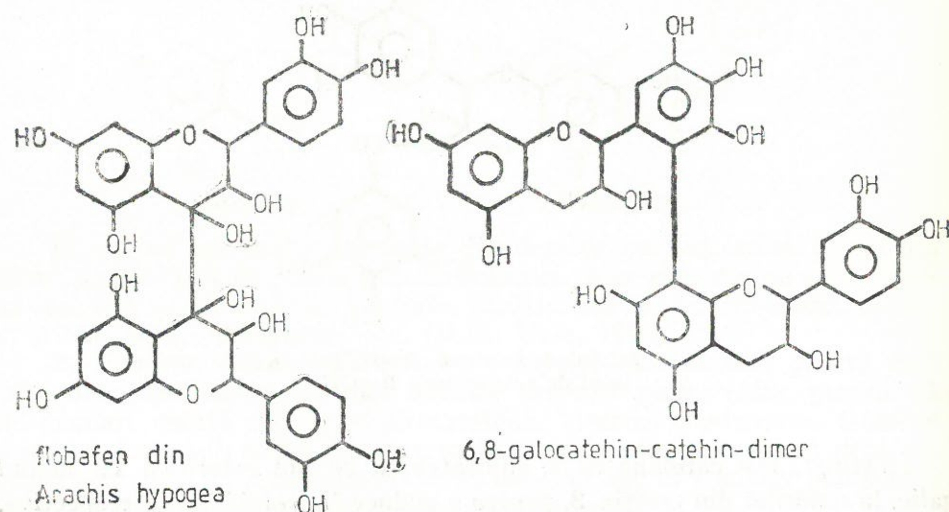


Fig. 308 — Structuri de flobafene

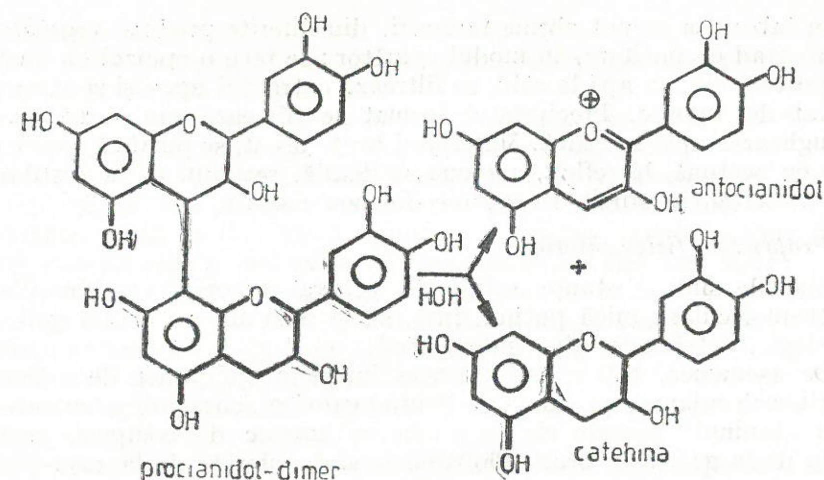


Fig. 309 — Scindarea procianidol-dimerului

Prin încălzire cu acizi sau oxidare, proantocianidol-dimerii se scindează într-o moleculă de catehină și una de antocianidol.

În prezent este aproape unanim admis că, atît flobafenele cît și taninurile catehice, în general, își au originea în moleculele simple de leucoantociani. La îmbătrînire sau uscare, leucoantocianii, fiind substanțe deosebit de sensibile la oxidare, se transformă în taninuri catehice.

Flobafenele se acumulează, de obicei, în organele de rezervă cărora le imprimă colorația roșie brună, de unde și denumirea :

— în scoarța arborilor, ex. roșu de China ;
— în răsăcini, ex. roșu de *Ratanhia;*
— în semințe, ex. roșu de *Cola.*

Datorită formării flobafenelor, prin oxidarea și condensarea avansată a catehinelor sau leucoantocianilor, se explică brunificarea, în timp, a unor produse vegetale uscate (scoarțe, rădăcini), sau a inimii lemnului unor arbori (denumit duramen).

Prepararea taninurilor. Taninurile au fost folosite de foarte mult timp ca produs finit, în stare, mai mult sau mai puțin, chimic pură. Astfel produsul *Catechu* (obținut din frunzele plantei *Acacia catechu*, din familia *Leguminosae*, originară din India și Africa de Est), era un extract brut în stare uscată, și care conținea catehine și flobafene, alături de alte substanțe balast.

Ca preparate asemănătoare, pot fi amintite „sumacurile", extracte uscate obținute din frunzele unor specii de *Rhus* și utilizate în tăbăcărie Toate acestea erau obținute foarte simplu, conform posibilităților tehnice ale epocii. În esență, se proceda la extracția cu apă a materialului vegetal prin decocție sau macerare, iar extractul obținut se evapora, pe un foc slab, pînă la sicitate.

În prezent, taninurile utilizate în industria pielăriei sau chiar pentru cea farmaceutică, se fabrică în unități induatriale anume profilate.

Extracția se face cu apă caldă, folosind procedeul în contracurent (L. Rosner, 1958).

În laborator se pot obține taninuri, din diferite produse vegetale, cu un mare grad de puritate, în modul următor: se face o epuizare a materiei prime pulverizate, cu apă la cald, se filtrează extractul apos și se saturează cu sulfat de amoniu. Precipitatul format se filtrează sau, după caz, se centrifughează, apoi se usucă. Materialul brut, uscat, se purifică, apoi, prin reluare cu acetonă, la reflux, acetona se distilă, reziduul de la distilare se spală cu eter și, în sfîrșit, se supune din nou uscării.

Proprietăți fizico-chimice

Taninurile sînt substanțe solide, în general amorfe, combinațiile cu greutate moleculară mică putînd, însă, să și cristalizeze (acidul galic, digalic, elagic, catehinele, glucogalina etc.).

De asemenea, toți acești termeni inferiori din punct de vedere al greutății moleculare, sînt incolori. Pentadigaloil-glucoza are o culoare roz pal, iar „taninul" propriu zis, care este un ametec de compuși, prezintă colorații de la gălbui la brun. Flobafenele sînt colorate de la roșu pînă la negru.

În apă se dizolvă formînd soluții coloidale. Termenii inferiori (acizii) sînt perfect solubili în apă, dau soluții adevărate. Catehinele sînt greu solubile în apă rece, însă se solubilizează destul de ușor la cald. Fobafenele sînt insolubile în apă.

În acetonă, alcool, acetat de etil, taninurile sînt cu mult mai solubile, solubilitatea depinzînd însă, tot de gradul de condensare. Sînt insolubile în eter, benzen, cloroform.

Datorită prezenței carbonilor asimetrici în moleculă, deviază planul luminii polarizate.

Cu proteinele formează combinații impermeabile și imputrescibile, ireversibile, printr-o reacție asemănătoare celei de bachelitizare, dintre fenol și formaldehidă. În cazul taninurilor, reacționează oxidrilii fenolici ai polifenolilor din combinațiile tanice și funcțiile amidice din structura proteinelor. Între oxidrilii și carboxilii din structura taninurilor se mai pot stabili însă, cu lanțurile polipeptidice, și legături ionice sau de hidrogen astfel încît, întreaga macromoleculă formată, tridimensională, prezintă o structură extrem de complexă, ceea ce explică inpermeabilitatea sa (Wagner H., 1985).

Datorită aceleiași reacții, în soluție, toate taninurile precipită cu gelatina.

În mod analog, soluțiile apoase de taninuri precipită cu alocaloizii, cu metalele grele, cu unii coloranți și cu soluțiile saturate ale unor săruri cum sînt clorura de sodiu, sulfatul de sodiu și amoniu, fosfatul de amoniu.

În mediu alcalin sînt reducători puternici și absorb oxigenul cu mare viteză.

Prin topire alcalină, taninurile galice conduc totdeauna la acid galic, iar cele catehice la floroglucină și acid protocatehic.

Prin distilare uscată, taninurile galice formează pirogalol, iar cele catehice, pirocatehină.

Reacții de identificare. Se cunosc reacții generale și reacții care permit distingerea separată a celor două feluri de taninuri.

Reacții generale:

— toate taninurile precipită cu o soluție apoasă ce conține 1% gelatină și 10% clorură de sodiu;

— toate taninurile precipită cu soluții apoase de acetat de plumb, acetat bazic de zinc, acetat de cupru, clorură stanoasă;

— cu soluțiile de clorură ferică sau alaun feric, taninurile galice dau colorații și, în funcție de concentrație, și precipitate albastre negre, iar catehinele verde închis. Dacă soluția de reactiv conține in jur de 50% alcool, reacția este și mai evidentă, iar colorațiile sînt mai nete;

— cu reactivul Braemer (aceto-tungstat de sodiu), se produc precipitate galbene, de către toate taninurile. Această reacție este utilizată și pentru localizarea lor în țesuturile vegetale.

Reacții speciale. Pentru taninurile galice:

— soluțiile apoase de taninuri galice produc precipitate de culoare galbenă cu sulfura de amoniu;

— reactivul Jamet, care este o soluție de cromat de potasiu în bisulfit de sodiu produce, în prezența taninurilor galice, o colorație roșie;

— o așchie de lemn de brad, muiată în taninuri galice și supusă la vapori de acid clorhidric concentrat, se colorează în roșu.

Pentru taninurile catehice:

— cu apa de brom, acidulată cu acid acetic, toate taninurile catehice dau precipitate galbene;

— cu soluția sulfurică de vanilină, catehinele se colorează în roșu;

— cu soluția sulfurică de p-dimetilamino-benzaldehidă, taniurile catehice dau colorații roșii violacee.

Reacții de diferențiere. Reacția Styasny: o soluție ce conțin aproximativ 0,4% taninuri, se fierbe, la reflux, cu o soluție clorhidrică de formaldehidă. În prezența taninurilor catehice, după o jumătatea de oră de refluxare, se depune un precipitat colorat roșu viu. Se filtrează precipitatul, filtratul se neutralizează cu acetat de sodiu cristalizat și se tratează cu cîteva picături de soluție de clorură sau alaun feric. Dacă sînt prezente și taninurile galice, apare o colorație violet albastră, intensă.

Acum este tot mai frecvent utilizată cromatografia pe hîrtie sau pe strat subțire de poliamidă, în scopul separării și identificării diferitelor fracțiuni tanice.

Acidul galic se identifică prin tratare cu o soluție de cianură de potasiu, cînd apare o colorație roz, care se decolorează în timp. La agitarea soluției, colorația reapare.

Pentru *acidul elagic*, se prepară o soluție acetonică ce se tratează, apoi, cu cîteva cristale de nitril de sodiu. La adăugarea cîtorva picături de acid acetic, se produce, în timp, sau la agitare, repede, o colorație roșie violetă.

Determinarea cantitativă a taninurilor. În vederea determinării cantitative a taninurilir se folosesc, pentru elaborarea metodelor de dozare, diferite proprietăți fizico-chimice ale acestora. În literatura de specialitate se cunosc numeroase metode de dozare cu aplicativitate în tehnică, farmacie sau fiziologia vegetală. Toate aceste metode pot fi împărțite în mai multe grupe, după cum urmează:

— metode bazate pe precipitarea taninurilor;

— metode bazate pe absorbţia taninurilor de către substanţele proteice;

— metode bazate pe absorbţia oxigenului în mediu alcalin;

— metode bazate pe proprietăţile reducătoare ale taninurilor (metode iodometrice şi manganimetrice);

— metode mixte, în care se asociază diversele metode citate.

— ca tehnică, toate aceste metode sînt gravimetrice, titrimetrice sau colorimetrice.

1. Atît Farmacopeea Română ediţia VII-a cît şi ediţia VIII-a, (1965) oficializează o metodă gravimetrică, prin precipitare cu acetat de cupru.

2. Foarte mult utilizată, îndeosebi în tehnica materiilor tanante industrilae, este aşa zisa ,,metodă internaţională cu pulbere de piele".

În această metodă, se efectuează un decoct în condiţii cantitative, din materialul vegetal şi pe o probă din acesta se determină reziduul uscat, care reprezintă: T + N (T = taninuri; N = netaninuri).

O altă probă de decoct se tratează cu pulbere de piele slab cromată, care absoarbe din soluţie toată cantitatea de taninuri. Se determină din nou reziduul uscat, reprezentînd, de data aceasta, numai netaninurile. Cu ajutorul relaţiei:

$$(T + N) - N = T$$

se calculează apoi cantitatea de taninuri din proba de analizat.

Metoda cu pulbere de piele nu prinde, la dozare, decît compuşi tanici cu un anumit grad de condensare sau de complexitate a moleculei nefiind cuprinşi în complexul cu proteinele substanţe ca acidul galic, clorogenic, rozmarinic etc. Ori, în compoziţia unor produse vegetale, astfel de substanţe sînt de multe ori considerate între taninuri, deşi mai mult din punct de vedere farmacodinamic (ex. *Menthae folium*).

Farmacopeea germană ca şi Farmacopeea Europeană, folosesc o metodă combinată, între cea cu pulbere de piele şi o metodă fotometrică. Se foloseşte reactivul Folin care este redus de substanţele fenolice, la compuşi de culoare albastră.

3. Metoda volumo-colorimetrică Ionescu-Popescu, constă în tratarea unei soluţii de tanin (sau extract vegetal) cu un exces de soluţie de acid fosfowolframic, cînd se produce o coloraţie albastră. Soluţia albastră este, apoi, decolorată, prin titrare, cu o soluţie de fericianură de potasiu, în cantitate echivalentă cu taninul intrat în reacţie. În această metodă pot fi cuprinse însă şi alte substanţe cu acţiune reducătoare (compuşi carbonilici).

4. Metoda colorimetrică a lui Lang. Decoctul din produsul vegetal se precipită cu o soluţie de acetat bazic de zinc (reactiv Malvezin), care precipită numai taninurile şi nu antrenează fenolii, proteinele, ozele. Precipitatul separat, se dizolvă în acid sulfuric diluat şi se tratează cu acid fosfowolframic (reactiv Folin) în mediu puternic alcalin. Se produce o coloraţie albastră, care se fotometrează la 720 nm (filtrul spectral S72).

Se mai pot folosi şi alte reacţii de culoare. Astfel cu:

— tartratul feros se obţine o coloraţie violetă;

— cu clorura ferică. în prezenţa acidului tartric, se obţine de asemenea o coloraţie violet;

— cu molibdatul de amoniu coloraţia rezultată merge de la nuanţe de galben la roşu brun;

— cu oxidul de osmiu (OsO_4), coloraţii de la roşu violet pînă la negru.

Între rezultatele metodelor citate sînt însă, adesea, deosebiri mari.

Cea mai indicată, după experienţa noastră, este metoda Lang. Prin acestă metodă se dozează atît taninurile galice cît şi cele catehice. Flavonele, în schimb, nu sînt prinse aproape de loc. Sensibilitatea metodei este mare, pînă la 10^{-7} şi este foarte potrivită pentru cercetările de fiziologie vegetală şi controlul medicamentelor.

Metodele cu tartrat feros şi acid osmic, prind mai ales taninurile galice şi mai puţin pe cele catehice, metoda cu tartrat feros fiind mai sensibilă.

Rolul taninurilor în organismul vegetal. Taninurile fiind, în genere, substanţe puternice reducătoare, acţionează ca antioxidanţi. Se pare că plasarea taninurilor în celule şi ţesuturi aflate la periferia organelor plantelor, are drept scop să protejeze substanţa vie împotriva acţiunii oxigenului din componenţa aerului. Acesta pătrunde în organismul vegetal prin stomate şi lenticele.

Un rol important îl au taninurile în procesul de respiraţie celulară, îndeosebi catehinele, prin funcţiile lor orto-difenolice, acţionînd ca transmiţători de hidrogen (vezi capitolul flavonoide).

Pe măsură ce celulele îmbătrînesc, taninurile fiziologic active se degradează prin condensare; are loc procesul de flobafenizare. S-ar putea însă, ca flobafenele să fie forma de rezervă a taninurilor şi care, la nevoie, să se transforme în formă de transport. Sînt păreri chiar, că taninurile constituie substanţe de rezervă ale organismelor vegetale, dar acest lucru nu este pe deplin verificat.

Acţiune şi întrbuinţări. Datorită proprietăţilor lor generale de a precipita cu substanţele proteice, taninurile sînt puternic astringente. Concomitent cu coagularea proteinelor are loc şi o acţiune de retractare a ţesutului, micşorîndu-se suprafaţa de acţiune, proprietate care este folosită la tratarea plăgilor provenite, îndeosebi, din arsuri.

Studiile efectuate pentru stabilirea proceselor chimice care au loc în timpul tăbăcirii pieilor au adus, totodată, o serie de clarificări şi în ceea priveşte acţiunea farmacodinamică a taninurilor, reducîndu-se, în ultimă instanţă, la reacţia dintre acestea şi fibrele colagene ale pielii.

Colagenul este o proteină cu structură triplu-helix, în care aminoacizii glicocol, prolină şi hidroxiprolină, reprezintă aproximativ 50% din întreaga cantitate de aminoacizi. Fiecare fibră de colagen este formată dintr-o alternanţă a unor aşa numite regiuni ,,cristaline", formate din aminoacizi polari, cu catenă lungă, şi a unor regiuni ,,amorfe", de aminoacizi scurţi, de asemenea polari. Doar regiunile cristaline sînt protejate faţă de penetraţia apei şi faţă de atacul bacterian.

În schimb, în contact cu taninul, doar zonele amorfe vor reacţiona cu acesta, şi aceasta numai dacă anterior, fibra a suferit un proces de gonflare.

Acţiune de tăbăcire o au taninurile cu G.M. = 500—3 000 şi care prezintă una sau două grupări oxidril la 100 unităţi de masă.

În interiorul fibrei, taninul poate reacţiona diferit cu catenele polipeptidice ale colagenului. Prin condensarea grupărilor fenolice, sau cetonice, ale taninului, cu grupările amidice ale colagenului, se formează legături covalente. Aceasta este situaţia în cazul procesului de tăbăcire. Astringenţa are loc ca urmare a formării unor legături ionice, sau prin punţi de hidrogen, mai puţin stabile. Din această cauză, tăbăcirea reprezintă un proces ireversibil, în timp ce astringenţa este reversibilă (fig. 310).

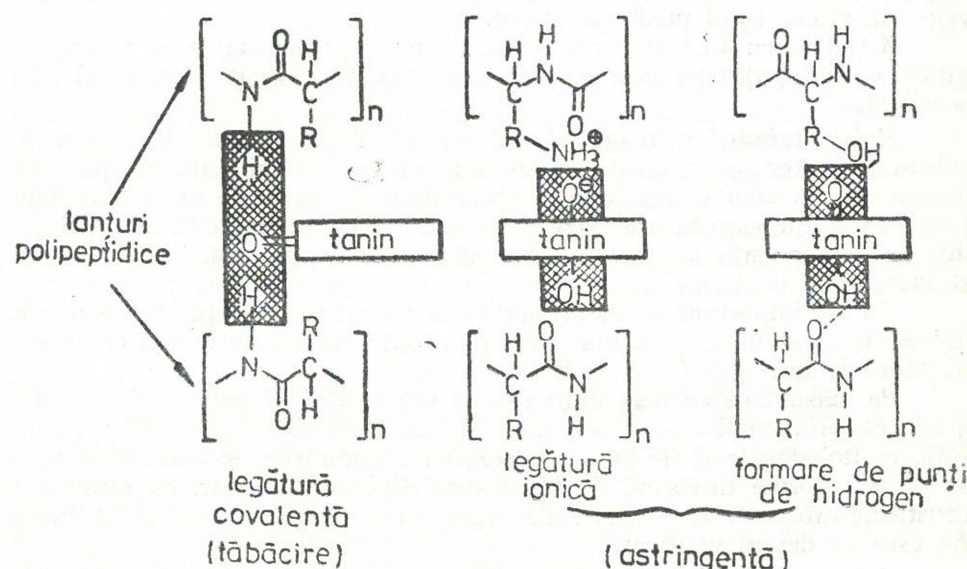


Fig. 310 — Schema complexului dintre taninuri şi substanţele proteice

Taninurile formează, prin precipitarea straturilor superficiale ale mucoaselor sau ţesuturilor, o peliculă, o membrană de coagulat, determinînd o acţiune antiiritativă, antiinflamatoare, uşor anestezie locală, de inhibare a secreţiilor, bactericidă.

Deoarece galotaninurile, izolate, suferă în segmentele superioare ale intestinului o hidroliză care duce la inactivarea lor, singura formă activă a lor este cea de complex galo-proteic, sub această formă se găsesc în drogurile vegetale, ca atare. De aceea în farmacie se utilizează adesea combinaţiile tano-proteice de tip TANALBIN *(Tanninum albuminatum)*.

Combinaţiile taninurilor cu proteinele fiind şi imputrescibile, protejează îndeosebi plăgile externe împotriva infecţiilor, iar în anumite condiţii de concentraţie şi dozaj fiind reversibile, dau posibilitatea ţesutului să se regenereze. Dacă însă doza este mult depăşită, combinaţiile formate sînt ireversibile.

Dar acţiunea de coagulare a proteinelor se manifestă şi asupra microorganismelor, nu numai asupra proteinelor ţesutului. În felul acesta, împiedicînd infecţia prin distrugerea microorganismelor, taninurile sînt şi antiseptice.

În traectul gastrointestinal, taninurile acţionează ca substanţe antidiareice. Ele intervin aglutinînd bacteriile din flora intestinală, ceea ce opreşte fermentaţia, coagulează plăgile sanguinolente, de pe intestin, dîndu-i posibilitatea acestuia să se refacă, retractează intestinul şi diminuează secreţiile, prin uşoara tăbăcire a mucoasei intestinale. În felul acesta, traficul de apă este oprit şi diareea stopată.

În doze mari, taninurile au acţiune inversă, laxativă sau vomitivă.

Exercitînd acţiunea de precipitare a proteinelor sanguine, prezintă acţiune hemostatică.

Catehinele, în plus, acţionează în organism şi ca factori P, protejînd capilarele sanguine împotriva permeabilităţii faţă de elemenetele figurate ale sîngelui.

Cercetări mai recente au pus în evidenţă unele proprietăţi noi, farmacodinamice, ale depsidelor, în afara celor antibacteriene şi antidiareice, cunoscute mai de mult. Astfel, Hussein şi Maat au pus în evidenţă acţiunea moluscicidală a unor depside ca di- şi tri-depsidele acidului p-hidroxi-benzoic, acizii m-digalic, evernic şi lecanoric, faţă de melcii de apă din speciile *Bulinus truncatus* şi *Biompllhalaria pfeifferi*, răspîndiţi în apele din Sudan.

În legătură cu procesul inflamaţiei, Vaine a întreprins cercetări asupra acţiunii inhibitoare a agenţilor antiinflamatori nesteroidici asupra biosintezei prostaglandinelor. Cercetări extinse în acest domeniu, au scos în evidenţă că astfel de substanţe inhibitoare ale biosintezei de prostaglandine, sînt şi unele depside (U. Sankawa). Astfel, în teste farmacologice in vivo, o serie de depside s-au dovedit a avea o netă acţiune antiinflamatoare.

Pornind de la specii de *Monea*, utilizate în medicina tradiţională chineză şi indoneziană, au fost izolate două componente, avînd o activitate

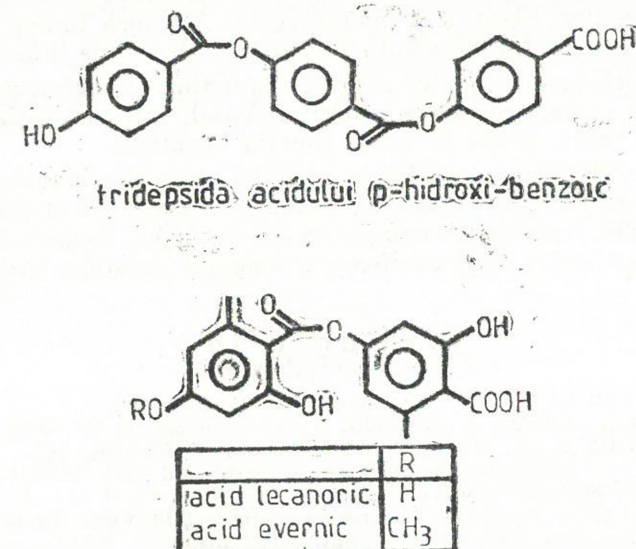


Fig. 311 — Structuri de depside şi tridepside

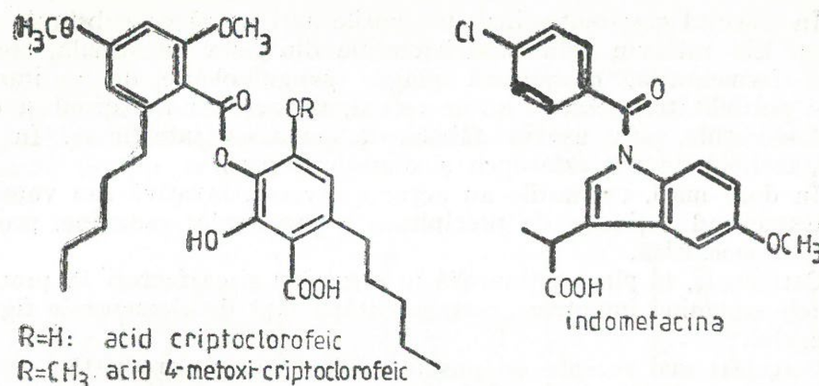


Fig. 312 — Structurile chiice ale acidului criptoclorofeie, acidului 4'-metoxi-criptoclorofeic şi indometacinei

de zece ori mai mare decît indometacina. Redăm, alăturat, structurile acizilor criptoclorofeic şi 4-0-metilcriptoclorofei, comparativ cu structura indometacinei.

Autori japonezi au pus în evidenţă acţiunea de inhibare de către unele combinaţii taninice, formate în special din derivaţi ai acizilor polifenolcarboxilici (depside), asupra formării leucotrienei B_4 (LTB_4), ceea ce aduce un argument în plus pentru utilizarea produselor vegetale cu astfel de taninuri, pentru tratamentul inflamaţiilor alergice şi a astmului (Kimura şi colab., 1987).

În ce priveşte utilizarea acidului galic, esterii şi eterii acestuia sînt utilizaţi ca antioxidanţi, datorită proprităţilor lor reducătoare puternice, ceea ce face ca n-propilgalatul să fie cel mai bine estimat drept captator al radicalilor liberi şi radioprotector. Acţiunea radioprotectoare a galatului de propil a fost dovedită pe culturi de celule limfocitare.

Pe de altă parte, deşi considerate aproximativ netoxice, taninurile pot provoca şi efecte secundare nedorite. Astfel, prin resorbţia unor cantităţi mari de tanin, poate fi lezată funcţia hepatică.

Ca produse indigene, exploatate pentru obţinerea industrială a taninurilor, necesare industriei pielăriei, putem cita coaja de stejar, de salcie, conurile de molid, frunzele de scumpie, galele de stejar, cioatele de la exploatările forestiere (stejar, fag, conifere), rumeguşul de stejar etc.

Bibliografie

1. KIMURA Y., OKULA H. — J. Nat. Prod., 50 (3), 1987, 392.
2. FICKWEILER E., BARTH J., MÖCKEL P. — Pharmazie, 41 (9), 1986, 671.
3. HUSSEIN-UYOUB S. M., MAAT L. — Fitoterapia, 57 (3), 1986, 203.
4. WAGNER H. — Pharmazeutische Biologie, Drogen und ihre Inhalts-stoffe, Gustav Fischer Vlg., Stuttgart-New York, 1985.
5. CORLĂŢEANU S. — Produsele accesorii ale pădurii, Edit. Ceres, Bucureşti, 1984.
6. NEAMŢU GH. — Biochimie vegetală, Edit. Ceres, Bucureşti, 1981.
7. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. — Farmacognozie, vol. I, IMF Bucureşti, 1979.
8. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U. — Farmacognozie, IMF Iaşi ,vol. I, 1974.

7.1. Agrimoniae herba

Sînt părţile aeriene înflorite ale speciei *Agrimonia eupatoria L.*, rozacee răspîndită prin crînguri şi tufişuri, în păduri şi pe marginea drumurilor, comună în toată Europa, dar poate fi întîlnită şi în Asia occidentală sau în Africa de Nord.

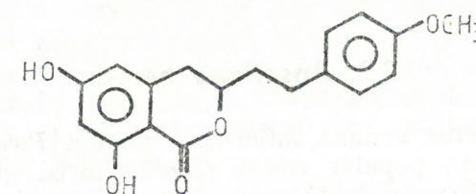
În limbaj popular este denumită turiţă mare.

Se prezintă ca plantă ierbacee, înaltă pînă la 1 m, cu tuplina ramificată spre vîrf. Frunzele, imparipenat compuse, sînt formate din 5—9 foliole mari, între care sînt dispuse foliole mici. Toată planta este acoperită de peri tectori mătăsoşi.

Inflorescenţele în formă de spic sînt formate din flori mici galbene.

Produsl uscat este lipsit de miros, iar gustul este astringent şi aromat.

Compoziţie chimică. Conţine taninuri catehice şi flavone alcătuite, îndeosebi, din hiperozidă alături de cvercitrozidă, rutozid şi 7-glucozidele apigenolului şi luteolului (M. Jamato, 1962; Y. Kimura, 1968; J. Sendra, J. Zieba, 1972). După Hegnauer, conţine o izocumarină denumită agrimonolid.



agrimonolid

Acţiune şi întrebuinţări terapeutice. În afară de acţiunea astringentă şi antidiareică, preparatele de turiţă mare sînt folosite în tratamentul unor tulburări circulatorii ca şi în reumatism. Mai de curînd, au fost puse în evidenţă proprietăţfle antivirale ale infuziei de turiţă mare.

Bibliografie

1. ZAVATI O. şi colab., — Bul. A.S.M., 4, 1984, 70.
2. HEGNAUER R.,—Chemotaxonomie der Pflanzen, Burkhäuser Vlg., Basel-Stuttgart Ed. VI, 1973.

7.2. Alchemillae herba

Reprezintă întreaga plantă aeriană înflorită a speciei *Alchemilla vulgaris L. (Rosaceae)*, cu denumirea populară creţişoară, brumărie. Este o plantă mică, rar trecînd de 20—30 cm înălţime, răspîndită prin păşunile umede de munte, din toată zona centrală şi nordică a Europei.

Se recunoaşte uşor după frunzele sale de formă aproape circulară, 7 pînă la 11 palmat lobate, cu marginile lobilor fin dinţate. Sînt

acoperite de peri tectori pe care, în momentele de umiditate ridicată, se prind numeroase picături strălucitoare de apă.

Florile sînt mici şi de culoare galben verzuie.

Compoziţie chimică. Conţine taninuri galice şi glicozide ale cverceto-lului şi kempferolului alături de leucocianidol.

Acţiune şi întrebuinţări. Datorită componentelor citate posedă proprietăţi astringente şi antidiareice. Pornind de la utilizarea sa în medicina tradiţională, în afecţiuni ginecologice, colectivul prof. T. Goina şi P. Petcu (1951—1972), au realizat preparatul „EXTRACT DE ALCHEMILLA", avînd calitatea de a remedia sterilitatea şi de a evita avorturile spontane, în primele luni de sarcină. Se pare că în afara acţiunii hemostatice, taninurile din creţişoară posedă şi o activitate de consolidare şi tonifiere a muşchilor uterini.

Bibliografie

1. TUKA L.,— Specii de Alchemilla din R. S. România pentru întrebuinţare terapeutică, Teză doct., IMF—Cluj-Napoca, 1978.
2. TUKA L., TĂMAŞ M. — Farmacia, 25 (4), 1977, 247.

7.3. Anserinae herba

Reprezintă partea aeriană înflorită a plantei *Potentilla anserina L. (Rosaceae)*, denumită popular coada racului, iarba gîştelor, arginţică, dar şi scrîntitoare. Este o plantă comună prin fîneţe, livezi, pe lîngă ape sau drumuri, mai ales în zonele colinare, pînă în cele montane.

Posedă o rozetă de frunze bazilare, penat compuse, cu foliole mai mult rotunde, dinţate pe margini. Pe faţa inferioară a frunzelor se găsesc numeroşi peri care dau sapect argintiu întregei plante, de unde denumirea de arginţică. Tulpinile sînt tîrîtoare, iar florile solitare sînt de culoare galben aurie.

Întreaga plantă nu trece de 20 cm înălţime.

Produsul vegetal este format numai din frunzele bazilare *(Anserinae folium)*, fără tulpinile tîrîtoare şi au culoare verde argintie.

Compoziţie chimică. Conţine 5—1% taninuri galice şi elagice, substanţe flavonice, colină, steroli, glucide (glucoză, fructoză, ramnoză).

Acţiune şi întrebuinţări terapeutice. Posedă proprietăţi astringente, antidiareice, antispastice şi antiseptice. Se recomandă în tratamentul diareei, al colicilor intestinale sau în alte afecţiuni ale micului bazin, în contracţii dureroase preciclice. Se foloseşte, de asemenea, ca hemostatic şi pentru spălături vaginale.

Cercetări întreprinse de Hamza şi col., au arătat că extractele din părţile aeriene ale plantei, prezintă inhibiţie totală faţă de *Salmonella enteritidis, S. paratyphi* A, *S. paratyphi B, Shigella flexneri 2α, S. sounei* şi *Staphylococcus aureus* inhibiţie parţială faţă de *Salmonella typhi, S. paratyphi* C şi *Escherichia coli*; inhibiţie neconcludentă faţă de *Salmonella typhimurium.*

Extractele din părţile subterane sînt total active faţă de toate suşele cercetate, în afară de *Salmonella typhi.*

Produsul uscat intră în compoziţia CEAIULUI ANTIDIAREIC, iar Laboratorul Galenic al Oficiului Farmaceutic Tîrgu Mureş, realizează preparatul ANSEROPOTAN, cu aceiaşi acţiune.

Bibliografie

1. HAMZA O.,—Cercetări farmacognistice în vederea valorificării superioare a speciei Potentilla anserina L., Teză doct.. I.M.F. -Tg. Mureş, 1979.
2. HAMZA O., DOMOKOS L. ÉÁCZ G., — Farmacia, 27(3), 1979, 135.

7.4. Bistortae rhizoma

Reprezintă produsul format din rizoamele care au fost curăţate de rădăcini, recoltate de la specia *Polygonum bistorta* L. *(Polygonaceae)* şi denumită popular răculeţ sau rădăcina şerpilor. Este denumit astfel din cauza rădăcinilor torsionate, de cele mai multe ori în formă de S.

Rizoamele au formă torsionată, aplatizată, cu suprafaţa rugoasă, sînt dure, compacte. Suprafaţa este de culoare brun închis iar la interior roşietică, cu punctuaţii mai albicioase. Sînt groase de circa 1 cm şi lungi pînă la 10 cm. Nu au miros iar gustul este astringent.

Conţin pînă la 20% taninuri mixte.

Datorită taninurilor au proprietăţi astringente, antidiareice, hemostatice, fiind utilizate şi în tratamentul metritelor, leucoreei. Extern, se folosesc în deosebi preparatele sub formă de extract, fiind administrate în tratamentul hemoroizilor, iar sub formă de poţiune, ca gargarisme, în stomatite şi faringite.

7.5. Cotini coggyrgiae folium

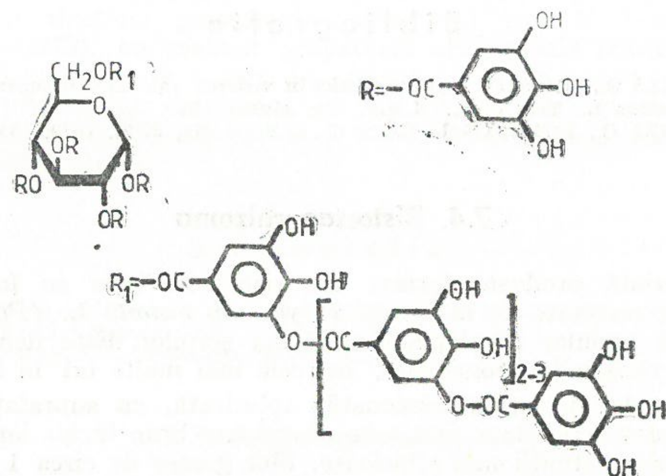
Frunzele de scumpie, sau oţetar, se recoltează de la anacardiacea *Rhus cotinus* (sin. *Cotinus coggygria*), dar şi de la alte specii ca *R. coriaria* L., *R. glabra* L., *R. thyphyna. R. cotinus* este o plantă originară din sudul Europei, la noi răspîndită prin locuri aride şi pietroase, colinare, din Banat pînă în Dobrogea, de-a lungul Dunării, în depresiunea Hunedoarei, în Buzău şi Vrancea, pe Prut pînă în zona Iaşului.

Prezintă frunze penat-compuse şi flori dispuse în panicule, care la maturitate formează un papus elegant, din care cauză planta este cultivată şi în scopuri ornamentale.

Compoziţie chimică. Frunzele conţin 15—30% taninuri, în cea mai mare parte derivaţi ai acidului elagic, galic şi m-digalic, ca şi flavonozide, glicozide ale fizetinei şi miricetolului. De asemenea, 0,1—0,2% ulei volatil. După datele lui H. A. Hoppe, din 1975, produsul conţine 15—23% tanin şi 0,1—0,2% ulei vloatil din care 50% este format din mircen.

După datele obţinute în R. P. Ungară, frunzele şi lăstarii conţin 0,1% ulei volatil dar din care cca 90% este format din α-pinen şi limonen.

Marczal şi col. (1982) au stabilit şi formula generală a taninurilor galice din *Cotinus coggygria*, dar şi din alte anacardiacee, după cum urmează:



Acţiune şi întrebuinţări terapeutice. Uleiul volatil este activ 100% faţă de bacteriile gram-pozitive şi 30—50% faţă de cele gram-negative. Verzar—Petri a experimentat cu extracte conţinînd leucodelfinidol şi a demonstrat acţiunea lor antibacteriană şi antivirală marcată (faţă de virusurile gripei A şi B, ca şi faţă de unii germeni ca Staphilococcus aureus, Streptococcus pulmonariae, S. hemolyticus, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, Escherichia coli).

Produsul vegetal este utilizat ca astringent, în deosebi sub formă de gargară, în afecţiuni bucale, gingivite. Preparatele de scumpie mai sînt folosite în tratamentul incontenenţei urinare.

La recoltarea frunzelor trebuie acordată atenţie, deoarece pentru unele persoane, mai sensibile, constituie un factor alergen, provocînd dermatite de contact sau chiar fenomene anafilactice.

Bibliografie

1. GRIGORESCU EM., CIULEI I., STĂNESCU U.—Index fitoterapeutic, Edit. Medicală, Bucureşti, 1986.
2. HÉTHÉLYI E., DOMOKOS J., — LEMBERKOVICS E., VERZAR-PETRI G. — Herba Hung., 25 (1), 1986, 135.
3. VERZÁR-PETRI G., MARCZAL G., OROSZLIN P. — Flavonoids and Bioflavonoids, Akad. Kiado, Budapest, 1986.
4. MARCZAL G., VERZÁR-PETRI G., BLAZICS G.Y. — Herba Hun., 21 (2—3), 1982, 165, 1872.

7.6. Gallae

Gallae turcicae, Gallae halepensis. Galele sînt formaţiuni hipertrofice care iau naştere din transformarea mugurilor foliari ai speciei *Quercus lusitanica var. infectoria* Olivier *(Fagaceae)* în urma înţepăturilor insectei *Cynips gallae tinctoriae (Hymenopterae)*. Popular sînt denumite gogoşi de ristic.

Specia de stejar, de pe care se recoltează galele, este originară din Asia Mică.

Recoltarea. Galele se culeg înainte ca insecta să-şi fi luat zborul din interiorul lor, adică, pînă a nu fi perforat orificiul de ieşire. În stadiul acesta galele sînt mai grele, mai compacte şi constituie un produs de calitate superioară.

Totdeauna, însă, printre aceste gale se găseşte un oarecare procent de gale perforate, din cauza dezvoltării timpurii a insectei. Acestea sînt mai uşoare şi micşorează valoarea sortului comercial. De altfel, normele de calitate admit totdeuna un anumit procent de gale perforate.

Uscarea se face cel mai frecvent pe cale naturală.

Caeactere macroscopice. De regulă, galele au formă sferică, cu asperităţi pe suprafaţa lor, ca nişte vîrfuri conice, împrăştiate neregulat şi care corespund scuamelor modificate, din alcătuirea mugurelui foliar.

Ele sînt tari, dure, compacte, grele, cu suprafaţa dintre vîrfuri netedă. Unele din ele sînt perforate.

Dacă se taie o astfel de gală în două, se poate vedea, în interior, o cavitate sferică cu pereţii de culoare cenuşiu închis. O gală are, în general, dimensiuni cuprinse între 1—2 cm diametru, iar greutatea poate să ajungă pînă la 5—6 g.

Culoarea galelor este cenuşiu verzuie, mai mult sau mai puţin pronunţată la cele neperforate (numite şi gale negre) şi mai albicioasă la cele perforate (care mai poartă şi denumirea de gale albe).

Gustul este astringent datorită taninului, însă sînt lipsite de miros. Dacă se sparg şi se înmoaie în apă, atunci dezvoltă mirosul specific de materie tanantă.

Caractere microscopice. Într-o secţiune transversală, în peretele unei gale, pot fi observate, la lupă, două zone distincte.

Zona externă este formată dintr-un parenchim celulozic, în celulele căruia se observă, la microscop, cristale prismatice de oxalat de calciu şi granule sferice de tanin. Zona internă este constituită dintr-un ţesut sclerenchimatos care se transformă, treptat, către interior, în celule din ce în ce mai lignificate (celule pietroase).

Se mai observă, de asemenea, că la centru, cavitatea internă, în care se dezvoltă insecta, este căptuşită cu un strat subţire de celule parenchimatice în care se găseşte amidon, ulei gras şi granule de tanin.

În pulbere, se pune în evidenţă, într-un preparat în cloral hidrat şi floroglucină, prezenţa, îndeosebi, a celulelor pietroase în toate stadiile de sclerificare.

Compoziţia chimică. Conţin 25—45% taninuri galice, constituite din esterii glucozei cu acidul galic şi m-digalic, în diferite stadii de esterificare pînă la pentadigaloil-glucoză. Un component interesant este reprezentat

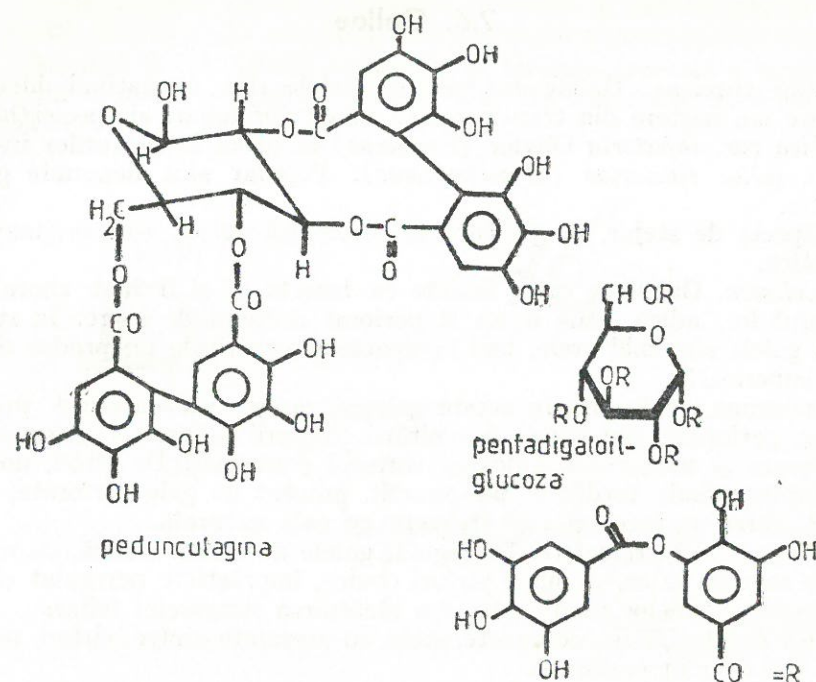
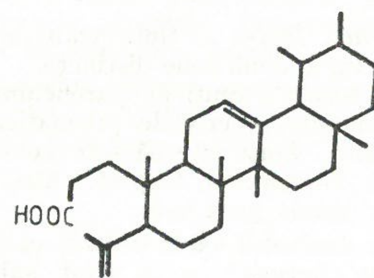


Fig. 313 — Structura chimică a pedunculaginei şi pentadigaloil glucozei

de pedunculagină, un tetraester al glucozei cu acidul hexa-hidroxi-difenic (O.Th. Schmidt şi colab., 1965).

În compoziţia taninului se mai întîlneşte pînă la 3% acid galic, 2% acid elagic, acid m-digalic.

Galele mai conţin glucoză, amidon, substanţe lipoide, 1,5% substanţe minerale, iar Mangoni şi Belardini (1964) au identificat un produs de degradare al α-amirenolului, acidul roburic.

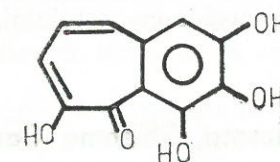


acid roburic

Întrebuinţări. Sub formă de tinctură, galele sînt întrebuinţate în badijonări şi gargarisme, în afecţiuni ale cavităţii bucale.

Cea mai largă utilizare o găsesc ca materie primă pentru extragerea acidului tanic, de fapt pentadigaloilglucoza, care constituie „acidum tanicum" purum înscris în unele farmacopei (la noi în FR—VII).

În compoziţia chimică a galelor a mai fost identificat un pigment roşu, cu structură tropolonică şi care poartă denumirea de purpurogalină. *In vitro*, el se obţine prin condensarea oxidativă a pirogalului, dar nu se cunoaşte calea de biosinteză în gale.



purpurogalina

În ţara noastră se colectează galele de pe frunzele de stejar indigen, ca activitate a unor viespi din familia *Cynipidae (Cynips quercus calcis, C. kollari, C. folii, C. hungarica* etc.). Conţin 25—35% tanin. Aceleaşi viespi înţeapă şi ghindele imature, din care rezultă „colţani", cu 23,1—32,5% taninuri.

Bibliografie

1. GRIGORESCU EM., CIULEI I., STĂNESCU U. — Index Fitoterapeutic, Edit. Medicală, Bucureşti, 1986.
2. CORLĂŢEANU S. — Produsele accesorii ale pădurii, Edit. Ceres, Bucureşti, 1984, p. 220.

GALLAE SINENSIS

Sînt galele ce se formează în urma înţepării mugurilor foliari ai speciei *Rhus semialata* Mum. *(Anacardiaceae)*, de către insecta *Aphis sinensis*. Sînt originare din China, au forme foarte diferite, păstrînd, în general, vîrfurile conice corespunzătoare scuamelor, însă de cu totul alt aspect decît al galelor descrise anterior. Aceste gale ajung pînă la dimensiuni de 5—6 cm lungime dar sînt, în schimb, foarte uşoare din cauză că pereţele lor nu depăşeşte cîţiva milimetri grosime şi în felul acesta au, în interior, o cavitate de dimensiuni mari (practic sînt goale la interior).

Culoarea lor este cenuşie brună, datorită numeroşilor peri cu care este acoperită suprafaţa exterioară, ceea ce le dă şi un aspect catifelat, la pipăit.

Spre deosebire de galele turceşti, au un miros pronunţat, caracteristic şi foarte dezagreabil.

Se folosesc în acelaşi scopuri ca şi galele turceşti, dar mai puţin frecvent.

Rhus toxicodendron L., originar din America de Nord, produce o secreţie de consistenţă uleioasă, cu acţiune vezicantă. *Rhus succedanea* L., originar din Japonia, posedă fructe care prin presare produc „ceara de Japonia", succedaneu al cerei de albine.

Rhus vernicifera D.C.R., produce vestitul lac chinezesc.

Rhus coriaria L., originar din sudul Franţei, produce sumacul de Sicilia. Frunzele conţin pînă la 15% tanin galic şi miricetol. Pentru noi,

cea mai importantă specie este *Rhus cotinus* L., plantă din care se obținea vestitul sumac autohton. În speciile *R. typhina*, *R. aromatica* și *R. coriaria*, originară din Georgia (URSS), Buziașivili și colab, (1971), au pus în evidență, în afara galotaninurilor, și a șase flavonozide, după cum urmează: ramnofuranozida- și glucopiranozida-miricetolului; ramnofuranozida-, arabinofuranozida- și glucopiranozida-cvercetolului, precum și glucopiranozida-kempferolului.

7.7. Gei rhizoma, Rhizoma Caryophyllata

Sub această denumire se înțeleg rizoamele însoțite de rădăcini, aparținînd speciei *Geum uebanum* L., din familia *Rosaceae*, denumită popular cerențel, cuișoriță sau ridichioară.

Este o plantă erbacee, vivace, răspîndită în marginea pădurilor, poienilor, zăvoaielor din toată Europa temperată. Este înaltă pînă la 30—40 cm, cu frunze lirate, inegal dințate, cu peri aspri și flori galbene, solitare, pe timpul rozaceelor. Fructele sînt poliachene globuloase, fiecare achenă avînd vîrful, care este restul stilului, recurbat și agățător.

Obținerea produsului. Recoltarea rizomilor se face toamna, mai puțin primăvara, înainte de apariția frunzelor.

Rizoamele se scot din pămînt destul de ușor fiind superficiale, se scutură, se curăță de părțile aeriene, se spală într-un curent puternic de apă, se lasă cîteva zile la zvîntat, se usucă.

Rizomii de toamnă sînt cei mai bogați în taninuri.

Caractere macroscopice. Se prezintă sub formă de rizomi nedecorticați, drepți sau recurbați, mai mult sau mai puțin tuberiformi, prevăzuți cu numeroase striuri transversale, fine. De obicei, suprafața lor nu este bine vizibilă din cauză că sînt acoperiți de numeroase radicele subțiri, de dimensiuni inegale, sau de bazele persistente ale acestora. Radicelele se înfășoară sau se răsucesc (la uscare) în jurul rizomului.

La partea superioară, mai îngroșată, se observă cicatricele tulpinilor aeriene și bazele pețiolurilor frunzelor bazilare.

La rupere, suprafața rizomului este dură și neregulată.

Au dimensiuni, cele mai mari, pînă la 1—1,5 cm grosime și 5—7 cm lungime, pe cînd rădăcinile ajung la 1—2 mm grosime și o lungime de pînă la 5—10 cm.

Culoarea, la exterior, este brună sau brună închis, iar la interior roz brună, închizîndu-se către brun prin conservare îndelungată. Gustul este astringent iar mirosul, în stare uscată, slab aromat. Rizoamele proaspete au miros de cuișoare (eugenol).

Caractere microscopice. Într-o secțiune transversală, prin rizom, se observă, la exterior, resturi din scoarța primară, separată de celelalte țesuturi (de formație secundară) printr-o endodermă pluristratificată (A.F. Gammerman, 1954).

Scoarța secundară este formată dintr-un parenchim cortical obișnuit și un liber secundar, delimitat de cambiu.

În zona de lemn pot fi observate două porțiuni bine distincte, de proporții aproximativ egale. În exterior se pot vedea grupe de vase de

lemn incluse într-un parenchim lemnos, nesclerificat, alternînd cu zone de parenchim lemnos, fără vase de lemn. În zona mai profundă, vasele de lemn sînt înglobate într-un parenchim lemnos sclerificat, ce alternează cu porțiuni de parenchim lemnos nesclerificat și corespunzător celui din zona externă.

În centru se află o măduvă, de obicei bine dezvoltată.

În dreptul fascicolelor de lemn, către centru, se pot observa uneori resturi de lemn primar.

În toate parenchimurile sînt prezente druze mici de oxalat de calciu.

Secțiunea transversală, în rădăcină, prezintă, în mare, aproximativ aceiași structură și următoarea succesiune de țesuturi: epidermă, parenchim, endodermă pluristratificată, parenchim cortical și liber secundar, cambiu, 4—6 fascicole de lemn, separate prin raze medulare largi.

Compoziția chimică. Principiile active ale rizomului de cerențel sînt constituite din taninurile de natură galică și catehică.

Produsul oficial trebuie să conțină cel puțin 10% tanin, după cum prevedea FR VII, unde acest produs era oficializat. În comerț se găsesc însă mostre de produs ce conține pînă la 24% taninuri. Alături de tanin, mai conține acid galic și elagic în stare liberă.

În rizoamele de cerențel a mai fost identificată o glicozidă, denumită geozida, care este glicozida eugenolului cu vicianoza, diholozidă constituită din glucoză și arabinoză.

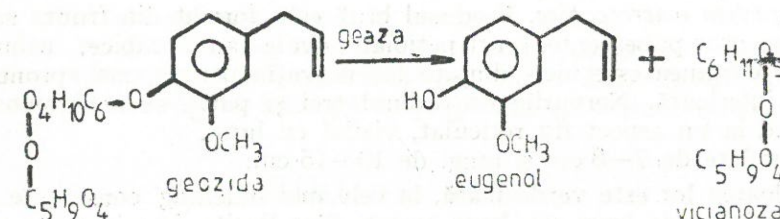


Fig. 314 — Produși de hidroliză a geozidei

Prin hidroliza geozidei, în prezența unei enzime, denumită geaza, alături de eugenol se obține vicianoză, pe cînd prin hidroliza acidă, glicozida se scindează în toate componentele sale, adică eugenol, glucoză și arabinoză

În compoziția produsului se mai află D-catehină, galoilglucoză, acid cafeic și clorogenic (L. Gstirner, 1962), precum și ulei volatil, un principiu amar, rezine, mucilagii, oze reducătoare. Mirosul produsului proaspăt ca și cea mai mare parte a compoziției uleiului volatil este datorată prezenței eugenolului.

Reacții histochimice. Prin absorbția reactivului Braemer în rizomul proaspăt, ca urmare a cufundării rădăcinilor acestuia în reactiv, taninul este pus în evidență prin apariția unui precipitat galben, în celulele tuturor parenchimurilor. În mod deosebit, abundă în liberul secundar și în endoderma pluristratificată.

Acțiune și întrebuințări. Datorită taninului este folosit ca astringent. Este foarte indicat în gargarisme, în tratamentul stomatitelor; datorită

prezenței eugenolului, în afara mirosului plăcut, posedă, pe lîngă acțiunea astringentă a taninului și o acțiune antiseptică.

Se administrează sub formă de tinctură, extract fluid, sirop, infuzie și decoct, în gargarisme sau ca antidiareic.

Este un înlocuitor indigen al rădăcinii de *Ratanhia*.

Intră în compoziția CEAIULUI ANTIDIAREIC și a CEAIULUI PENTRU GARGARĂ. În unele țări este folosit și produsul GEI URBANI HERBA.

Bibliografie

1. GRIGORESCU EM., CIULEI I., STĂNESCU U. — Index Fitoterapeutic, Edit. Medicală, București, 1986.
2. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U., — Farmacognozie, Edit. IMF-Iași vol. I, 1974,

7.8. Hamamelidis folium

Reprezintă frunzele obținute de la specia *Hamamelis virginiana* L., din familia *Hamamelidaceae*, arbust originar din America de Nord. Se prezintă ca un arbust sau arbore mic, de 2—7 m înălțime, numit în zonele de baștină și „nucul vrăjitorilor".

Caractere macroscopice. Produsul brut este format din frunze subțiri, cele tinere ușor pubescente, scurt pețiolate, ovale sau rombice, asimetrice la bază. Marginea este incis dințată iar nervația penată, mai pronunțată pe fața inferioară. Nervurile de ordinul trei și patru se anastomozează, conducînd la un aspect fin reticulat, vizibil cu lupa.

Sînt late de 7—8 cm și lungi de 10—15 cm.

Culoarea lor este verde mată, la cele mai îndelung conservate ajungînd pînă la verde brun sau brun roșcat. Sînt lipsite de miros, iar gustul este astringent, amărui.

Caractere microscopice. În dreptul nervurii mediane, secțiunea transversală prezintă un fascicol conducător caracteristic, alcătuit dintr-un fascicol libero-lemnos concentric, centroxilemic, deasupra căruia se suprapune un al doilea fascicol colateral, normal. Tot ansamblul este înconjurat de un periciclu sclerificat, însoțit de cristale prismatice de oxalat de calciu. Sub cele două epiderme de observă zone, mai mult sau mai puțin largi, de colenchim.

În limb, mezofilul este heterogen asimetric și străbătut transversal, de sclereide mari, de la o epidermă la alta. Țesutul palisadic este format dintr-un singur rînd de celule.

La frunzele tinere, se observă adesea, pe epiderma nervurilor, peri tectori unicelulari, sclerificați, asociați în mănunchiuri.

Compoziția chimică. Produsul conține în jur de 8% taninuri galice, hemamelitanin, constituit din galoil-, sau m-digaloil-hamameloză. Farmacopeea Română Ed. VIII-a (1966), în care produsul a fost oficializat, cerea un minimum de 7,5% tanin.

Prin hidroliză cu tanază, hemamelitaninul se desface în acid galic și hamameloză (hidroximetil-D-riboza).

Frunzele mai conțin glicozide ale cvercetolului, kempferolului și miricetolului, colină, mucilagii, pectine, precum și o glicozidă hidrosolubilă.

În frunzele proaspete se găsește un ulei volatil, în care au fost identificate prin gazocromatografie hidrocarburi C_9—C_{11}, di- și trimetilbenzen, metil-etil-, metil-izopropil- și etil-benzen, 2-hexanal, benzaldehidă, fenilacetaldehidă, hexanol, 3-hexanol, 3-octenol, linalool, α-terpineol, borneol, alcool benzilic, oxid de linalool, guaiacol, timpol, carvacrol, eugenol, geranilacetonă, α- și β-iononă, dihidroactinidiolid, diizobutilftalat, stearat de etil, alcooli sescviterpenici, adipat de diizobutil.

Pentru obținerea uleiului volatil, frunzele proaspete sînt supuse antrenării cu vapori de apă cînd, alături de ulei, se obține și *Aqua Hamamelidis*, mult utilizată în cosmetică.

Acțiune și întrebuințări terapeutice. Datorită taninului, produsul este utilizat ca astringent și hemostatic. Este, totodată, un descongestionant prin vasconstricție venoasă periferică (în felul acesta reglementează circulația venoasă). A fost administrat cu bune rezultate în tratementul varicelor. Acționează asupra fibrelor musculare netede ale uterului, împiedicînd contracția fibrelor longitudinale, pe cînd cele circulare își continuă contracția normală.

Se administrează sub formă de tinctură, extract fluid sau unguent, în afecțiuni venoase (varice, hemoroizi), în stări congestive uterine, ca antidiareic și în cosmetică. Se asociază frecvent cu *Extractum Hydrastidis*, escină, rutozid, într-o serie întreagă de preparate cu acțiune antivaricoasă.

Bibliografie

1. MARTELLI A., BICCHI C., FRATTINI C. — Riv. Ital. EPPOS, 60 (3), 1978, 261; 61 (3)k, 1979, 99.

7.9. Lamii albi flos, folium, herba

Acest produs vegetal este constituit numai din frunzele ori florile, sau toată partea aeriană a speciei *Lamium album* L., denumită popuar urzică moartă sau, încă, sugel alb. Este o plantă care poate fi întîlnită în cele mai inculte locuri, prin păduri, poieni, tufișuri, pe lîngă garduri și drumuri. Fiind o plantă perenă erbacee, aparținînd familiei *Labiatae*, posedă o tulpină cvadrangulară, atingînd o înălțime de maximum 40 cm, acoperită cu peri moi, neurticanți, cu frunze pețiolate, oval-cordiforme, acuminate, cu margine neegal crenat-serată și dispuse opus.

Florile, plasate axilar, sînt albe sau alb gălbui. Gustul produsului este amărui iar mirosul caracateristic.

Se recoltează cînd ajunge la deplina înflorire, iar uscarea se face la temperatură moderată, la umbră.

Compoziție chimică. Conține taninuri catehice, flavonozide, acizi polifenolcarboxilici, mucilagii, ulei volatil, vitamine C și K, alcaloizi, amine biogene ca histamină, tiramină, metilamină (Grecu, I. Muicaj., 1977).

Se folosește datorită proprietăților sale astringente, în tratamentul leucoreii constituționale nebacteriene, sub formă de spălături sau instilații vaginale (M. Kory și colab., Clujul Medical, 1982).

Se mai poate folosi în unele afecțiuni ale căilor respiratoii, în tratamentul tusei și al răcelii, ca hemostatic, antimalaric, antireumatic și în tratamentul hipertrofiei de prostată. Organele subterane, se pare că pot fi indicate în tratementul ulcerului gastric.

Se mai utilizează, uneori, îndeosebi în medicina tradițională, speciile *L. purpureum* L., *L. galeobdolon* (L.) Nathorst, *L. maculatum* L.; *L. purpureum* ar merita cercetatc pentru conținutul sau în fitosteroli.

7.10. Quercus cortex

Sînt scoarțele ce se recoltează de pe ramurile tinere, pînă la trei ani, ale speciilor *Quercus robur* L. (sin. *Q. pedunculiflora* Koch) (stejarul) și *Q. sessiliflora* Salisb. (sin. *Q. petrea* (Matt.) Liebl.) (gorun, tufan), din familia *Fagaceae*.

Stejarul este un arbore înalt, robust, pînă la 50 m înălțime uneori, cu frunze lobate, ovale, pe cînd tufanul nu trece de 10—15 m și formează pădurile de cîmpie, din toată Eufopa pînă în Asia occidentală.

Obținerea produsului. Recoltarea scoarțelor are loc primăvara cînd seva începe să circule intens, iar scoarțele se desprind ușor de pe ramurile arborelui. Se practică tăieturi inelare, de-a curmezișul ramurilor, la o distanță de 15—25 cm și care se unesc prin incizii longitudinale. Se desprind apoi cu ajutorul vîrfului de cuțit, se cojesc de tot, după care se îndepărtează cojile bătrîne (cu prea multe crăpături) ca și cele ce conțin resturi din lemn.

Se usucă în aer liber sau în uscătoare artificiale la 40—45 °C.

Caractere macroscopice. În timpul uscării o parte din scoarțele mai late se rulează în bucăți tubulare sau sub formă de jgheab, cu o suprafață externă netedă, lucioasă, cu lenticele alungite transversal. Scoarțele mai groase sau mai înguste, rămîn plate.

Suprafața internă este aspră, cu striuri proeminente. În ruptură, se observă, la exterior, o suprafață netedă. pe cînd, către partea internă, sînt fibroase.

Așa cum s-a amintit la recoltare, luhgimea fragmentelor atinge 10—25 cm, pe cînd grosimea este cuprinsă între 1—3 mm.

Suprafața externă lucioasă, are o nuanță cenușiu argintie, iar la interior este brună sau galben brună. Gustul este astringent iar mirosul lipsește, însă, prin înmuiere în apă dezvoltă un miros, specific, de materie tanantă.

Caractere microscopice. Secțiunea transversală, practicată în scoarță, prezintă la exterior un suber destul de dezvoltat. În parenchimul cortical, care urmează, se pot observa, împrăștiate, pachete mici de celule pietroase.

În zona mediană a parenchimului cortical există, de regulă, un lanț continuu de pachete de celule pietroase și fibre liberiene, intercalate, formînd un cordon mecanic. Uneori, în partea externă a parenchimului cortical, pot fi întîlnite una sau două benzi de suber secundar.

Liberul secundar este străbătut transversal de raze medulare uniseriate. De-a lungul liberului secundar se mai observă șiruri longitudinale de pachete de fibre liberiene, însoțite de cristale prismatice de oxalat de calciu. Din loc în loc, în liberul secundar se mai văd pachete de celule pietroase, de diverse dimensiuni, care se intercalează între razele medulare pe care le deformează. Celulele întregului parenchim conțin numeroase druze de oxalat de calciu.

Pulberea este formată din fragmente de suber, de parenchim certical, celule pietroase izolate sau asociate și din fragmente de pachete de fibre liberiene cu teacă cristaligenă.

Compoziția chimică. Scoarța de stejar poate să conțină 8—20 % taninuri mixte, în general însă acest conținut rareori trece de 10 %.

Din componența taninurilor localizate, în cea mai mare parte în razele medulare și în jurul elementelor mecanice ale scoarței, s-a izolat acid galic, acid elagic și acid cvercitanic, care este, de fapt, un amestec de catehină, epicatehină, galocatehină și leucoantociani.

Acidul galic se mai găsește sub forma unor poliesteri cu glucoza.

Prin îmbătrînirea scoarței, acidul cvercitanic scade datorită unui proces de flobafenizare, care imprimă colorația produsului.

Mai conține un ciclitol (cvercitolul), un principiu amar (cvercina), substanțe pectice și rezinoase, oxalat de calciu.

În scoarțele, dar și în frunzele stejarului, au fost puse în evidență numeroase combinații triterpenice pentaciclice ca fridelinul, epifridelinul, lupeol, taraxerol, glutinonă, glutinol, fridelanol, dipterocaprol, damarendiol (L. Mangoni, M. Belardini, 1963; P. Monaco și colab., 1973).

Reacții histochimice. Într-o secțiune transversală tratată cu clorură ferică, celulele acesteia se colorează în negru albăstrui.

Acțiune și întrebuințări terapeutice. Datorită taninului, produsul poate fi utilizat ca astringent, hemostatic și antidiareic.

Sub formă de pulbere fină era folosit altădată, pentru pudrarea plăgilor în loc de tanin pur, mai ales în arsuri, dar și în tratamentul unor eczeme zemuinde.

Se administrează sub formă de infuzii și decocturi (5—10 %), în gargarisme, ca loțiuni hemostatice, în tratamentul stomatitelor, a degerăturilor și a transpirației picioarelor, ca și în medicina veterinară.

Intră în compoziția CEAIULUI ANTIDIAREIC.

Mult folosită altădată în farmacie, scoarța de stejar este întîlnită astăzi numai în ceaiuri, dar mai ales în medicina populară. Cea mai largă utilizare o găsește însă în industria tăbăcăriei.

Uneori se folosesc și ghindele, fructele stejarului, sub denumirea de QUERCUS SEMEN sau QUERCUS GLANDULES care, datorită conținutului în tanin și amidon sînt folosite, sub formă de făină, în diareea copiilor.

Bibliografie

1. FOKINA G. A. — Rastit. resursi, 18 (1), 1982, 127.
2. GRIGORESCU EM., STĂNESCU I. — Farmacognozie, Edit. IMF-Iași, vol. I, 1974.

7.11. Ratanhiae radix

Acest produs este constituit din rădăcinile plantei *Krameria triandra* Ruiz et Pavon, din familia *Leguminosae*, originară de pe coastele boliviene şi peruviene ale Anzilor Cordilieri, la altitudini de 1000—2500 metri. Planta propriu zisă posedă un port mic, 15—30 cm înălţime, cu frunze simple, izolate sau stipelate, alterne, şi flori zigomorfe, hermafrodite, în spice terminale de culoare roşie. În pămînt, în schimb, prezintă un sistem radicular, foarte dezvoltat, pînă la cîţiva metri.

Obţinerea produsului. Se recoltează normal, cînd se dezgroapă cît mai mult din sistemul radicular al plantei, ce-şi întinde rădăcinile la mare distanţă sub suprafaţa solului.

Caractere macroscopice. Se prezintă sub formă de bucăţi cilindrice, uneori ramificate, lemnoase, dure, greu de rupt. Uneori, scoarţa se desprinde, rămînînd lemnul cilindric, foarte dur. Fragmentele produsului din comerţ sînt lungi de 25 cm şi groase de 1—3 cm.

La exterior, ca de altfel scoarţa în toată grosimea sa, are o culoare roşie violacee sau brun roşcată; lemnul, la interior, este galben brun.

Gustul este astringent, mai mult sau mai puţin amar, iar mirosul lipseşte.

După forma generală, aspectul suprafeţei, raportul dintre dimensiunile scoarţei şi lemnului, aderenţa scoarţei de lemn, se deosebesc în comerţ mai multe sorturi de Ratanhia.

A. *Ratanhia de Peru*: posedă grosimea cea mai mare, se prezintă în fragmente pînă la 1 m lungime, răsucite sau ondulate; pe suprafaţa scoarţei, care se exfoliază uşor, se observă crăpături longitudinale şi transversale. Culoarea exterioară este cenuşiu roşietică.

B. *Ratanhia de Noua Grenadă*: se prezintă în bucăţi mai scurte, mai puţin noduroase, mai netede, cu scoarţa mai aderentă, care este de culoare mai violet, iar lemnul de nuanţă mai deschisă. Acest sort circulă mai puţin pe piaţa medicamentelor.

C. *Ratanhia de Para sau de Brazilia*: fragmentele de rădăcină sînt mai drepte şi cu aspect mai uniform. Scoarţa, mai închisă la culoare pînă la violet negricios, este crăpată profund, dar nu se exfoiliază; lemnul este colorat în galben deschis.

Caractere microscopice. Pentru o bună observare a secţiunilor transversale, acestea se tratează mai întîi cu acid acetic fierbine sau cu amoniac, pentru a dizolva pigmenţii care împiedică colorările ulterioare şi observarea la microscop.

Cercetînd secţiunea, de la exterior la interior, se observă următoarea succesiune de ţesuturi: suber, feloderm, parenchim cortical, liber secundar. În scoarţa, colorată în brun, se deosebesc pachete de fibre şi vase liberiene, grupate în fascicole cuneiforme, celulele din parenchim conţinînd cristale prismatice sau nisip oxalic. După cambiu, urmează zona de lemn care este alcătuită din cercuri concentrice de parenchim lemnos sclerificat şi nesclerificat, în care sînt incluse vasele de lemn.

Succesiunea zonelor de parenchim lemnos sclerificat şi nesclerificat (în care se găsesc vasele), dau impresia falsă a unor inele de lemn anuale, asemănătoare celor din tulpina arborilor.

Din centru lemnului pînă în liberul secundar străbat un număr mare de raze medulare, înguste şi drepte.

Pe lîngă vasele de lemn, parenchimul lemnos sclerificat este format din celule vii, cu pereţii uşor îngroşaţi, ce conţin în interior granule de amidon şi care în secţiune longitudinală, sînt lungi şi ascuţite la capete. Ele sînt nişte fibre false. Fibrele liberiene sînt, în schimb, fibre adevărate (celule moarte). În suber, în razele medulare, în celulele de parenchim şi chiar în lemnul central, se observă un conţinut brun intens, constituit din roşu de *Ratanhia* (tanin catehic flobafenizat).

În pulbere se pot vedea, la microscop, fragmente de vase de fibre liberiene şi fibre lemnoase (fibre false), amidon, cristale prismatice de oxalat de calciu, fragmente de parenchim şi suber.

Compoziţia chimică. Conform Farmacopeei Române Ed. X-a, rădăcina de *Ratanhia* trebuie să conţină cel puţin 10% tanin catehic. Prin fierbere cu acizi diluaţi, taninul din *Ratanhia* conduce la glucoză şi un flobafen (roşu de Ratanhia). Deci, catehinele din taninul de *Ratanhia* sînt combinate şi glucozidic. Mai conţine N-metil-tirozină (ratanină), ceară, gume, lignine.

Acţiune şi întrebuinţări. Datorită taninurilor, rădăcina de *Ratanhia* are proprietăţi astringente şi antidiareice, fiind administrată sub formă de badijonaje şi gargarisme, în ORL şi stomatologie, pentru tratamentul anginelor, gingivitelor, stomatitelor, parodontozei. Se mai foloseşte sub formă de tinctură, sirop de Ratanhia, sirop iodo-tanic.

Bibliografie

1. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U. — Farmacognozie, Edit. IMF-Iaşi vol. I, 1974.
2. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. — Farmacognozie, Edit. IMF — Bucureşti, vol. I, 1979.
3. GRIGORESCU EM., CIULEI I., STĂNESCU U. — Index Fitoterapeutic, Edit. Medicală, Bucureşti, 1986.

7.12. Salicis cortex

Sînt scoarţele care se recoltează de la diverse specii de salcie, *Salix alba* L. (salcie albă), *S. caprea* L., *S. fragilis* L., *S. purpurea* L. (răchita roşie), precum şi alte specii dar mai puţin utilizate. În ţara noastră sînt cunoscute aproximativ 20 specii de salcie, comune în locurile umede, băltoase, pe marginea lacurilor, din zona de cîmpie pînă în zona colinară înaltă.

Pentru portul lor frumos sînt cultivate, ca ornamentale, *S. babylonica* (salcia plîngătoare) şi *S. viminalis* L.

Salcia este frecvent întîlnită în toată Europa, Africa de Nord şi America.

Se prezintă ca arbori sau arbuşti, cu trunchi uneori foarte gros, cu un ritidom adînc brăzdat, cu ramuri subţiri şi flexibile, cu frunze lanceo-

lat-alungite, acuminate la vîrf și cu marginea dințată, avînd flori dispuse în amenți, denumiți mîțișori în limbaj popular, de culoare galbenă sau galben verzuie.

Obținerea produsului. Scoarțele se recoltează în martie—aprilie de pe ramurile tinere, conform metodelor cunoscute. Se usucă natural sau artificial, la temperatură moderată.

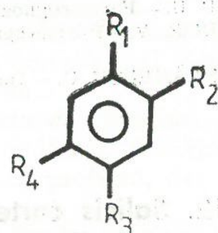
Caractere macroscopice și microscopice. Produsul vegetal se prezintă sub formă de bucăți plate, jghiaburi, sau rulate în tuburi, cu zbîrcituri logitudinale și lenticele bine vizibile. Suprafața internă este fin striată. Sînt lungi de 5—15 cm și groase de 1,3 mm. Fața exterioară este de culoare brun verzuie, pe cînd cea interioară galben brună. Mirosul lipsește iar gustul este amar și astringent.

Într-o secțiune transversală se pot observa pachetele de fibre liberiene așezate de-a lungul razelor medulare, uniseriate, și druzele de oxalat de calciu.

Compoziția chimică. Scoarțele speciei *S. alba* conțin pînă la 10% tanin, îndeosebi de natură galică, alături de o cantitate redusă de salicozidă. Aceasta se găsește în cantitate mai mare, 5—7%, în scoarța altor specii ca *S. fragilis*, *S. purpurea*, din care poate fi obținută prin extracție cu apă, la cald.

Salicozida este β-D-glucozida saligenolului, sau alcoolul salicilic. A folosit ca model pentru sinteza aspirinei. Saligenolul mai poate fi întîlnit și ca ester benzoic, la unul din oxidrilii salicozidei, cînd poartă denumirea de populozidă (vezi *Populi gemma*).

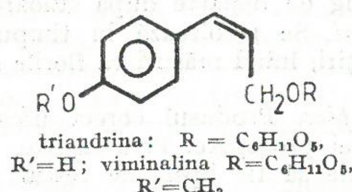
Din diferite specii de salcie au mai fost izolate și alte substanțe ca cele indicate în tabelul 54:



TABELUL 54

Denumirea	R_1	R_2	R_3	R_4
Salicozida	$-CH_2OH$	$-O-C_6H_{11}O_5$	—	—
Salinigrozida	$-CO-CH_3$	—	$-O-C_6H_{11}O_5$	
Populozida	$-CH_2OH$	$-O-C_6H_{10}O_4-$ $-OOC-C_6H_5$	—	—
Salirepozida	$-CH_2OH$	$-O-C_6H_{10}O_4-$ $-OOC-C_6H_5$	—	$-OH$
Salidrozida	$-CH_2-CH_2O-C_6H_{11}O_5$	—	$-OH$	—
Helicozida	$-CHO$	$-O-C_6H_{11}O_5$	—	—

Din *S. triandra* L. și *S. viminalis* L., au fost izolați derivați ai alcoolului p-cumarilic, conform formulei de mai jos:

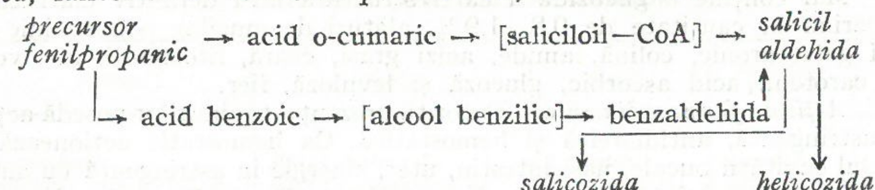


triandrina: R = $C_6H_{11}O_5$, R'=H; viminalina R=$C_6H_{11}O_5$, R'=CH_3

În mod analog, din scoarța de *S. purpurea* a mai fost izolată și salipurpozida, care este calcona corespunzătoare naringenolului (vezi capitolul flavonoide), iar din *S. caprea*, capreozida, arabinozido-glucozida diosmetinei.

În sfîrșit, în mîțișorii unor specii au fost puse în evidență substanțe estrogene, din *S. caprea* fiind chiar izolat estradiolul.

Biosinteza salicozidei. Saligenolul, agliconul salicozidei, nu se formează, în plantă, prin reducerea acidului salicilic sau a β-glicozidei sale. Experiențe cu precursori marcați cu ^{14}C au arătat că în plantulele de *S. purpurea*, salicozida se formează pe două căi, conform schemei:



Acțiune și întrebuințări terapeutice. Datorită conținutului în taninuri posedă proprietăți tonice și astringente. Prin conținutul în derivați ai saligenolului, scoarța de salcie prezintă proprietăți antiinflamatoare și febrifuge. Datorită acestor calități, scoarțele de salcie sînt folosite ca antireumatismale și antinevralgice. Intră în cmopoziția CEAIULUI ANTIREUMATIC.

Extractul fluid de mîțișori de *S. alba* poate fi utilizat ca sedativ nervos și pentru calmarea durerilor uterine (dismenoree cu simptome dureroase), dureri pelviene, anxietate. Uneori sînt utilizate și frunzele, *Salicis folium*.

Bibliografie

1. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V.—Farmacognozie, Edit. IMF—București, vol. I, 1979.
2. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U.—Farmacognozie, Edit. IMF—Iași, vol. I, 1974.
3. GRIGORESCU EM., CIULEI I., STĂNESCU U.—Index Fitoterapeutic, Edit. Medicală, București, 1986.

7.13. Salicariae herba

Produsul vegetal este alcătuit din părțile aeriene înflorite provenind de la specia *Lythrum salicaria* L. (*Lythraceae*), denumită popular răchitan, lemnie sau călbășoară. Este o plantă răspîndită prin zonele umede și mlăștinoase, din toate zonele temperate. Atinge înălțimi pînă la 1,5 m, avînd o tulpină în patru muchii, cu frunze alterne, eliptic alungite, întregi

şi ascuţite la vîrf. Florile avînd o corolă din 4—6 petale, sînt organizate în spice înalte cu o frumoasă culoare purpuriu violacee. Sînt deosebit de ornamentale şi se disting de departe după culoarea lor strălucitoare.

Obţinerea produsului. Se recoltează în timpul înfloririi şi se usucă cu grijă, în straturi subţiri, luînd măsuri ca florile să nu se desprindă din inflorescenţe.

Caractere macroscopice. Produsul corect uscat trebuie să aibă culoarea naturală a plantei proaspete. Prin uscare, florile devin violet închis, iar produsul trebuie să fie lipsit de resturi de tulpini, frunze îngălbenite şi resturi de fructificaţii.

Compoziţie chimică. Deşi taninurile sînt prezente în toate organele plantei, se folosesc numai somităţile florale cu un conţinut de pînă la 10%, conform datelor din literatura de specialitate. Totuşi, M. Rogoşcă (1984) a determinat 6,75—17,75 g% taninuri în frunze şi 8,50—23%, în compoziţia florilor. Taninul este de natură galică, litraritaninul fiind o glicozidă a acidului elagic (M. Paris, 1966). Alături de aceste taninuri, au mai fost determinate trei flavonozide şi un aglicon flavonic, specificîndu-se vitexina şi orientina, 3,5-diglucozida malvidolului şi galactozida cianidolului.

Mai conţine o glicozidă a cărei structură nu-i definitiv clarificată, salicarină în cantitate de 0,8—1,9%, alături de mucilag poliuronidic cu acid galacturonic, colină, amide, acizi graşi, ceară, fitosteroli, ulei volatil, caroteni, acid ascorbic, glucoză şi levuloză, fier.

Acţiune farmacodinamică. Datorită prezenţei taninurilor posedă acţiune astringentă, antidiareică şi hemostatică. Ca hemostatic acţionează la nivelul cavităţii bucale, nas, intestin, uter, sinergic în astringenţă cu mucilagiile, acţionînd în felul acesta şi ca sedativ. Prezintă acţiune bacterio statică faţă de *Staphylococcus aureus* Oxford, *Streptococcus pyogenes* şi *Candida albicans*. În inflamaţii experimentale prezintă efect antiinflamator şi cicatrizant. S-a demonstrat acţiunea sa hipoglicemiantă.

Întrebuinţări. Se foloseşte frecvent ca antidiareic, hemostatic, astringent, antibacterian. Se administrează sub formă de pulbere, infuzie, tinctură, extract fluid şi moale, sirop, îndeosebi în afecţiuni diareice, ca şi antihemoragic uterin. De asemenea, pentru combaterea secreţiilor vaginale.

Extern, se foloseşte ca vulnerar, în tratamentul contuziilor (sucul din planta proaspătă), ulcere varicoase, plăgi rebele şi torpide, prurit vulvar, dermatite, eczeme.

Intră în compoziţia CEAIULUI ANTIDIAREIC, a preparatului cosmetic HERBALIT.

Bibliografie

ROGOŞCĂ M., Teză doct., IMF—Tîrgu Mureş, 1984.

7.14. Tormentillae rhizoma

Sînt rizoamele, fără rădăcini, recoltate de la specia *Potentilla tormentilla* Neck. (sin. *P. erecta* L.), rozacee denumită popular sclipeţi, scrîntitoare. Răspîndită prin păşunile şi fîneţele alpine, este întîlnită prin mai toată Europa.

Este o plantă micuţă, cu o rozetă de frunze palmat sectat şi flori tetramere, de culoare galbenă. Rizomul este scurt, de 3—4 cm lungime şi 0,5—0,7 cm grosime, cu o formă foarte neregulată, de culoare brună la exterior şi roşietică la interior. Mirosul lipseşte iar gustul este astringent.

Compoziţie chimică. Conţine 15—22% taninuri mixte, cianidolglucozidă, kempferol, galocatehină şi un trimer catehic. Mai conţine tormentozidă, glucozida alcoolului triterpenic pentaciclic tormentolul, precum şi acid chinovic, sub formă de chinovozidă (vezi *Chinae cortex*)

Acţiune şi întrebuinţări. Datorită taninurilor posedă proprietăţi astringente şi hemostatice. Polifenolii determină proprietăţi antiinflamatoare. Ca antidiareic, în afara acţiunii astringente, inhibă contracţiile intestinale concomitente diareei, precipitînd totodată enzimele de fermentaţie.

Se crede că ar poseda şi proprietăţi ocitocice. Poate fi folosită, cu bune rezultate, şi aplicaţii externe pentru tratamentul degerăturilor, în tratamentul unor inflamaţii ale mucoasei bucale, ca unguent în combaterea fisurilor anale.

Este indicat ca înlocuitor al rădăcinilor de Ratanhia şi ai preparatelor din aceasta.

7.15. Alte produse cu taninuri

TABELUL 55

Produsul	Specia	Familia	Denumirea populară	% tanin
Ajugae herba	*Ajuga reptans* L.	*Labiatae*	vineriţă	
Anthilidis vulnerariae flos	*Anthilis vulneraria* L.	*Leguminosae*	vătămătoare	
Callunae herba	*Calluna vulgaris* L. Hull.	*Ericaceae*	iarbă neagră	7
Castaneae folium	*Castanea sativa* Miller	*Fagaceae*	castan comestibil	9
Catechu	*Acacia catechu* Will.	*Laguminosae*		25—40
Corni cortex	*Cornus mas* L.	*Cornaceae*	corn	
Corni fructus				
Cydoniae folium	*Cydonia oblonga* Moll.	*Rosaceae*	gutui	
Euphrasiae herba	*Euphrasia officinalis* L.	*Scrophulariaceae*		
Erigeronis herba	*Erigeron canadensis* L.	*Compositae*	bătrîniş	11
Fragariae folium	*Fragaria vesca* L.	*Rosaceae*	fragi	
Geranii robertiani herba	*Geranium robertianum* L.	*Geraniaceae*	năprasnic	19—24
Glechomae herba Hederae terrestris herba	*Glechoma hederacea* L.	*Labiatae*	silnic orbalţ	
Mespili fructus	*Mespilus germanica* L.	*Rosaceae*	moşmon, scoruş nemţesc	
Persicarii flos	*Polygonum persicaria* L.	*Polygonaceae*	iarba viermilor	
Potentillae rhizoma	*Potentilla erecta* (L.)	*Rosaceae*	sclipeţi	18—20
Granati- pericarpium	*Pnnica granatnm* L.	*Punicaceae*	rodiu	25—35
Rubi fruticosi.folium	*Rubus fruticosus* L.	*Rosaceae*	murul	5—10
Rubi idaei folium	*Rubus idaeus* L.	*Rosaceae*	smeur	
Rumicis radix	*Rumex hydrolapathum* Huds.	*Polygonaceae*	măcriş de baltă	18—20
Ulmi cortex	*Ulmus campestris* L.	*Ulmaceae*	ulm	
Theae folium	*Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze	*Theaceae*	ceai negru	10—25
Veronicae herba	*Veronica officinalis* L.	*Scrophulariaceae*	ventrilică	

8. ANTRADERIVAȚI

(Antracenozide, antraglicozide)

Acest grup de principii active reprezintă glicozidele derivaților fenolici ai antracenului. Din punct de vedere terapeutic sînt importanți numai derivații oxidrilați în pozițiile 1,8 ale antrachinonei și ai produșilor săi de reducere.

Răspîndire. În plante, ca și în produsele medicamentoase, antraderivații se găsesc atît sub forma glicozidelor cît și a agliconilor. În acest caz, agliconii poartă denumirea de emodine sau emodoli.

Astfel de substanțe se întîlnesc mai ales la reprezentanții familiilor *Polygonaceae, Leguminosae, Rhamnaceae, Liliaceae, Rubiaceae* etc. La plantele inferioare au fost decelați antraderivați îndeosebi la ciuperci (specii de *Penicillium, Streptomyces, Claviceps*), ca și la unii licheni.

În răspîndirea pe organe au fost identificați fie numai într-un organ, fie în mai multe organe ale aceleiași plante. În orice caz, pot fi întîlniți în rădăcini, scoarțe, frunze, fructe.

De asemenea au mai fost găsiți antraderivați și la unele insecte.

Biogeneza. Mult timp s-a considerat că antraderivații provin în organismul vegetal numai din unități fenil-propanice, degradate oxidativ la fenil-metan, din a cărei condensare ia naștere apoi nucleul antracenic. Astăzi se consideră că singurele familii în cadrul cărora biosinteza antraderivaților decurge pe calea aromatizării prin acidul șikimic, sînt *Verbenaceae, Rubiaceae* și *Bignoniaceae*, la toate celelalte plante superioare aceasta făcîndu-se pe calea formării, din acid acetic activat, a lanțurilor policetometilenice (vezi capitolul biogeneză).

Precursorul imediat, pe calea aromatizării prin intermediul acidului șikimic se pare că este o dihidro-naftochinonă, la care se atașează o unitate dimetil-alil; prin închiderea celui de al treilea ciclu, se formează nucleul antrachinonic.

În virtutea acestei din urmă căi de formare a derivaților antrachinonici, aceștia vor fi studiați ca grup, în cadrul acestui capitol.

Structură. Deși forma sub care sînt utilizați ca medicament sau sub care se găsesc în compoziția produselor vegetale folosite în farmacie este cea antrachinonică, totuși, în planta proaspătă se găsesc mai mulți derivați ai aceluiași antracenozid în diferite stadii de oxidare. Formele reduse, antranolice, sînt solubile în sucul celular, de aceea ele sînt și formele fiziologic active, ceea ce explică existența lor în planta vie. Formele oxidate,

antrachinonice, sînt mai puțin solubile, din care cauză se depun cristalizînd pe pereții celulelor și așa le găsim la organele în vîrstă, în rădăcinile și rizomii de toamnă, dar mai ales la produsele uscate. Ieșind din sistemul de soluție al celulei ele nu mai au rol fiziologic.

Între cele două forme limită există o serie de structuri intermediare, oxidarea producîndu-se în trepte, ca urmare a acțiunii unor enzime sau a agenților oxidanți externi.

Forma cea mai redusă este reprezentată de dihidroantranol care provine din reducerea antranolului. Acesta, în schimb, se poate găsi în echilibru în soluție, cu forma sa antronică, tautomeră (tautomerie transanulară).

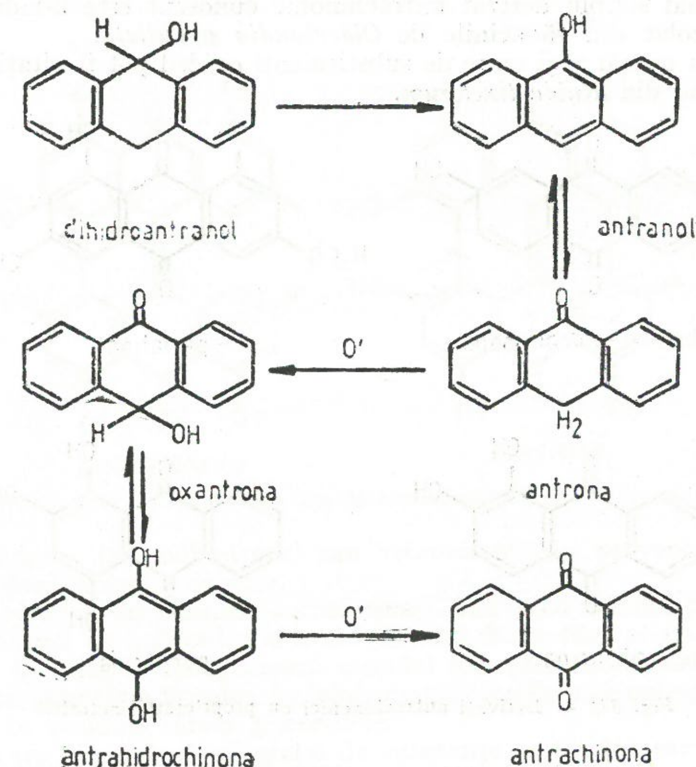


Fig. 315 — Stadiul de oxidare a nucleului antracenic

Prin oxidare la carbonul 10, antrona trece în oxantronă care, de asemenea, se poate afla în echilibru cu tautomerul său antra-hidrochinona. În sfîrșit, prin oxidarea avansată a acesteia, se ajunge la antrachinonă, compusul cu gradul cel mai înalt de oxidare.

În soluție este mai stabilă forma antranolică, pe cînd în stare cristalizată, stabilă este antrachinona. În timpul uscării și conservării produselor vegetale, așa cum s-a mai arătat, formele antranolice care pre-

domină în planta verde sînt oxidate la antrone şi antrachinone, care se regăsesc adsorbite pe peretele celulei.

Clasificare. Se face în funcţie de structura chimică, după care, antraderivaţii pot fi împărţiţi în trei grupe mari:

1. *Glicozide propriu-zise* sau 0-glicozide, care se subîmpart, la rîndul lor, în:
   a. oxiantraglicozide (alizarina din *Rubia tinctorum*);
   b. oximetilantraglicozide (emodolul din *Rhamnus frangula*).
2. *Anhidroglicozide* sau C-glicozide, (aloinele sau aloinozidele din speciile de *Aloe*);
3. *Diantronglicozidele* (senozidele, palmidinele, din speciile de *Cassia*, *Rheum* şi din cruşin).

Cel mai simplu derivat antrachinonic cunoscut este 2-hidroxiantrachinona, izolat din rădăcinile de *Oldenlandia umbellata*.

Cu un număr mai mare de substituienţi oxidril pot fi citaţi alizarina şi purpurina din *Rubia tinctorum*.

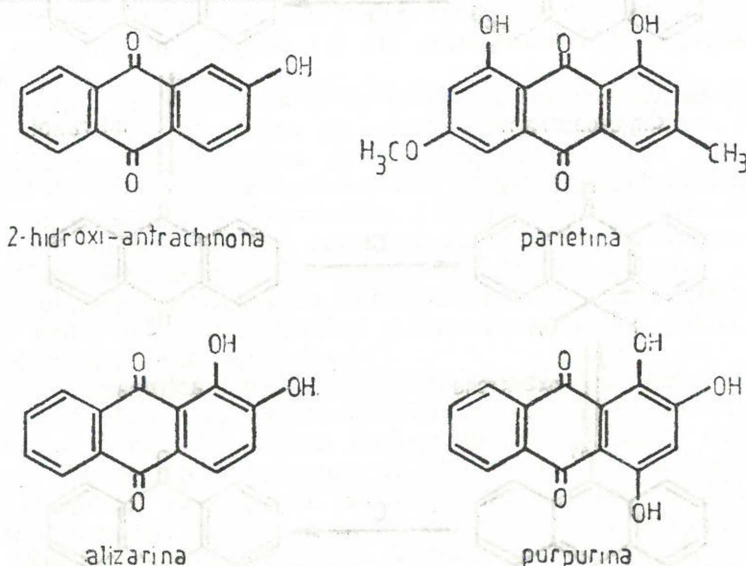


Fig. 316 — **Derivaţi antrachinonici cu proprietăţi tinctoriale**

Toate aceste combinaţii nu posedă acţiune purgativă, în schimb, au fost mult timp utilizate pentru proprietăţile lor tinctoriale iar în ultimul timp s-a dovedit acţiunea antilitiazică.

Produşii terapeutic activi cei mai utilizaţi sînt cei ce posedă două funcţii oxidril în 1 şi 8. Un exemplu îl constituie parietina, pigmentul roşu din compoziţia lichenului *Parmelia perietina.*

Prin unirea a două nuclee antronice iau naştere diantrone, care se pot găsi în diferite stadii de oixdare sau condensare, conducînd la structuri din cele mai complicate. În plantă, diantronele provin prin oxidarea antronelor. Antrone izolate din plante şi supuse, in vitro, acţiunii oxidazelor sau altor mijloace de oxidare, s-au transformat în diantrone. Diantronele

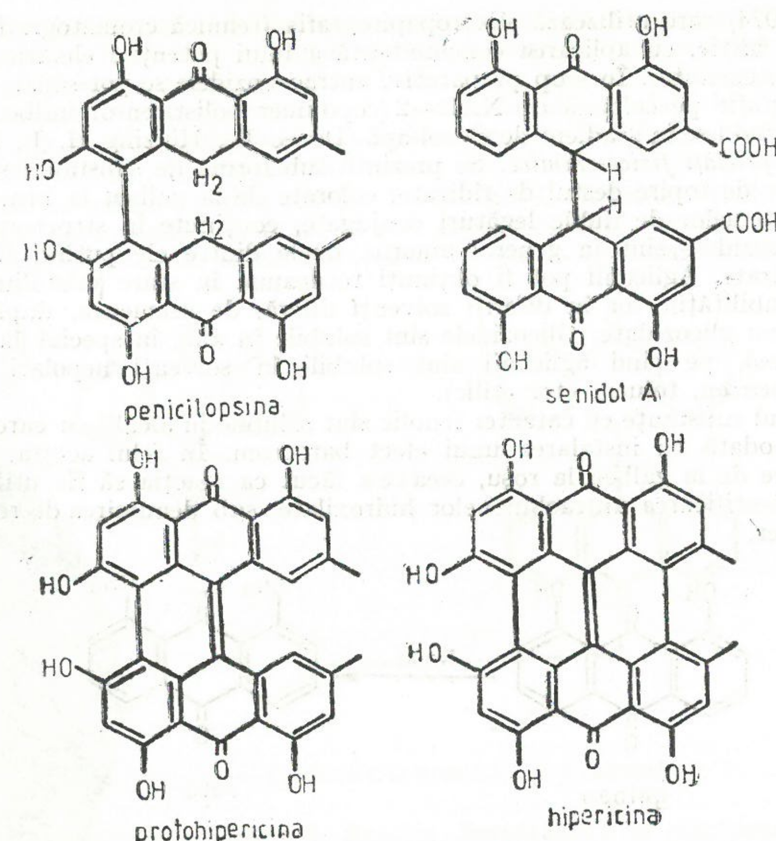


Fig. 317 — **Tip de homodiantrone**

pot fi omogene (homodiantrone) sau heterodiantrone, provenite din cuplarea a două antrone diferite.

Prepararea. În general, antraderivaţii sînt greu solubili în apă, mai ales sub formă de agliconi. De aceea, totalul derivaţilor se poate extrage cu alcool la cald, se îndepărtează alcoolul sub presiune redusă şi se reia reziduul cu cloroform la cald. În felul acesta, cloroformul extrage agliconii, pe cînd în reziduu rămîn glicozidele.

Fiecare din cele două grupe de substanţe se fracţionează apoi prin cromatografie pe coloană de oxid de aluminiu, oxid de magneziu, carbonat de magneziu.

Lemli (1962, 1963) prepară agliconii printr-o extracţie cu apă la fierbere, filtrare, hidroliză cu acid sulfuric diluat şi extracţie cu eter. Se mai pot obţine principiile active din produsele cu antraglicozide prin extracţie cu amoniac, precipitare cu acid clorhidric concentrat din soluţia alcalină şi purificare prin cromatografie urmată de recristalizare din solvenţi apropiaţi.

Hörhammer (1961) a utilizat pentru separarea antraderivaţilor cromatografia pe coloană de poliamidă iar pentru necesităţi de laborator a fost dezvoltată o tehnică de extracţie şi separare (Chang T. M., Fergusson

N. M., 1974) care utilizează electropapirografia (tehnică cromatografică pe benzi de hîrtie, cu aplicarea concomitentă a unui potențial electric de o anume intensitate). În scop preparativ, antracenozidele se pot separa prin cromatografie pe coloană de XAD—2 (copolimer polistiren-divinilbenzen), eluția făcîndu-se în gradient de alcool-apă (Denee R., Hiuzing H. J., 1981).

Proprietăți fizico-chimice. Se prezintă sub formă de substanțe solide, cu puncte de topire destul de ridicate, colorate de la galben la brun, datorită sistemelor de duble legături conjugate, conținute în structura lor.

Glicozidele sînt în general amorfe, unele dintre ele putînd fi însă și cristalizate. Agliconii pot fi obținuți totdeauna în stare cristalină.

Solubilitățile lor în diferiți solvenți diferă, de asemenea, după cum sînt sau nu glicozidate. Glicozidele sînt solubile în apă, în special la cald și în alcool, pe cînd agliconii sînt solubili în solvenți nepolari (cloroform, benzen, toluen, eter etilic).

Fiind substanțe cu caracter fenolic sînt solubile în alcalii cu care dau fenolați, odată cu instalarea unui efect batocrom. În felul acesta, colorația trece de la galben la roșu, ceea ce a făcut ca reacția să fie utilizată pentru identificarea antrachinonelor hidroxilate, sub denumirea de reacția Bornträger.

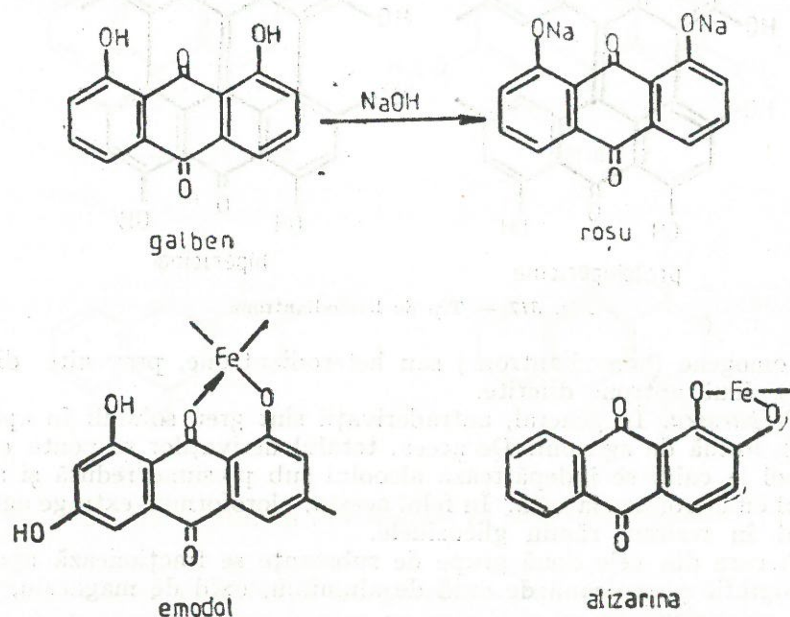


Fig. 318 — Fenolați și chelați

Reacția este dată de antrachinone dar nu și de antranoli.

Cu sărurile ferice formează chelați sau fenolați, după cum ionul feric contractează legături numai cu oxidrilii fenolici sau și cu oxigenul chinonic.

Prin încălzirea glicozidelor între 140—180°C se rupe catena glucidică și se pun în libertate agliconii care sublimează, formînd depozite cristaline. Pe această proprietate se bazează și reacția de identificare prin microsublimare.

Antranolii, așa după cum am mai arătat, nu reacționează cu soluțiile alcaline. Dacă însă, o soluție extractivă dintr-un produs vegetal proaspăt, se tratează cu amoniac și se lasă la aer, se poate observa cum, în timp, soluția începe să se coloreze în roșu, de la suprafață în profunzime pe măsura oxidării antranolilor la antrachinone. Reacția poate fi grăbită prin adăugare de apă oxigenată.

De asemenea nu dau reacția Bornträger C-glicozidele și diantronele. Pentru a face posibil acest lucru sînt supuse oxidării, astfel ca, prin ruperea legăturii C—C, să fie restabilită cea de a doua funcție chinonică.

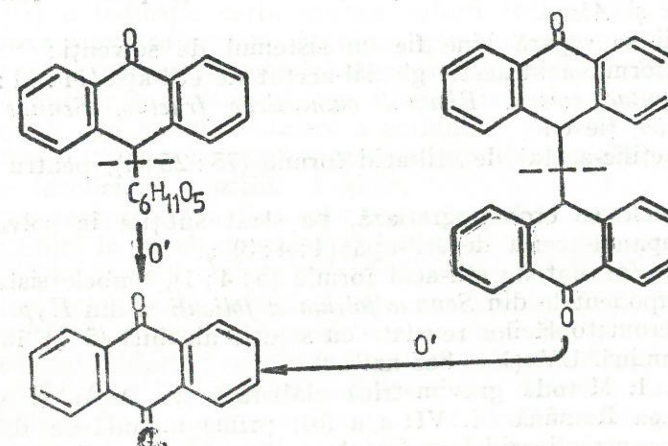


Fig. 319 — Oxidarea C-heterozidelor și diantronelor

Reacții de identificare. 1. Reacția Bornträger: se efectuează de regulă asupra agliconilor, deci în urma unei hidrolize acide, urmată de o extracție cu eter etilic. Soluția eterică, de culoare galbenă, se agită cu amoniac, cînd stratul eteric se decolorează, pe cînd cel amoniacal se colorează în roșu-violaceu. În locul amoniacului, Lemli (1964) folosește ca reactiv alcalin o soluție de hidroxid de potasiu în formamidă.

2. Reacția Schönteten, pentru formele reduse: se face o extracție la cald, din produsul vegetal, cu o soluție concentrată de borax. Conținutul eprubetei vărsat într-o cantitate mare de apă, produce o fluorescență verde.

3. Antronele produc culori diferite cu o soluție de p-nitrozo-dimetil-anilină, pe cînd antrachinonele nu dau această reacție.

4. Cromatografia pe hîrtie și în strat subțire sînt astăzi curent utilizate pentru identificarea selectivă a antraderivaților. Pentru developarea glicozilelor se folosesc sisteme de solvenți cu caracter hidrofil, conținînd acetat de etil, pe cînd pentru separarea agliconilor se utilizează mai mult solvenți lipofili, ce conțin benzen.

Lemli și Cuveele (1974) indentifică antronele prin cromatografie în strat subțire, folosind proprietatea acestora de a reacționa cu p-nitrozo-dimetil-anilina. Pulberea de produs vegetal se triturează în mojar cu reactivul dizolvat în piridină, se centrifughează și supernatantul se aplică direct

pe placă. După developare, spoturile derivaţilor antronici apar coloraţi caracteristic pe cromatoplacă.

Pentru revelarea spoturilor de antraderivaţi pe cromatograme se mai recurge la fluorescenţa în UV, după stropirea cu soluţii alcaline (λ = 365 nm), dar mai bine cu o soluţie de acetat de magneziu.

Cei mai convenabili solvenţi pentru analiza antracenozidelor din produsele vegetale oficinale sînt, după cum urmează:

a. acetat de etil-metanol-apă (100 : 13,5 : 10), pentru *Aloe, Frangulae cortex, Rhei rhizoma;*

b. acetat de etil-metanol-apă (100 : 17 : 13), pentru *Rhamni purshianae cortex* şi *Aloe.*

Agliconii se separă bine fie cu sistemul de solvenţi:

a. acid formic-acid acetic glacial-acetat de etil-apă (11 : 11 : 100 : 27), pentru *Frangulae cortex, Rhamni catharticae fructus, Sennae folium* şi *Hyperici herba*, fie cu

b. eter etilic-acetat de etil-acid formic (75 : 25 : 1), pentru *Rhei rhizoma.*

Diantronele se cromatografiază, pe strat subţire în solvenţii:

a. n-propanol-acetat de etil-apă (4 : 4 : 3) şi

b. toluen-formiat de etil-acid formic (5 : 4 : 1), ambele sisteme separînd bine componentele din *Sennae folium et foliculi* şi din *Hyperici herba.*

Citirea cromatoplăcilor revelate cu soluţie alcalină (5 %) în metanol, se face în lumină UV (λ = 365 nm).

Dozarea. 1. Metoda gravimetrică elaborată de Daels şi oficializată în Farmacopeea Română ed. VII-a a fost prima metodă de determinare cantitativă a antraglicozidelor din drogurile vegetale. Conform acestei metode, produsul pulverizat este supus unei extracţii cu cloroform la reflux, în prezenţa acidului clorhidric. În felul acesta, în urma hidrolizei acide, sînt extrase de către cloroform totalitatea agliconilor antrachinonici. După îndepărtarea cloroformului se cîntăreşte reziduul rămas.

Dacă, în prealabil, se face o extracţie numai cu cloroform, care va extrage doar agliconii preexistenţi în produs, se pot determina selectiv antraderivaţii legaţi glicozidic şi cei nelegaţi.

2. Ediţia a VIII-a a Farmacopeei noastre a oficializat şi Farmacopeea ed. IX-a a preluat metoda colorimetrică elaborată de Auterhoff şi modificată de Cucu şi Tarpo.

Conform acestei metode se fac aceleaşi extracţii dar cu eter etilic în prezenţă de acid acetic glacial. Soluţia eterică se extrage apoi prin agitare în pîlnia de separaţie cu o soluţie alcalină ce conţine NaOH şi NH_4OH. Soluţia alcalină, de culoare roşie se colorimetrează apoi comparativ cu o soluţie de clorură de cobalt 1 %, drept etalon, la λ = 530 nm.

După Auterhoff, la efectuarea reacţiei de culoare cu amestecul de NaOH şi NH_4OH se formează o cetimină prin înlocuirea unuia din oxigenii chinonici.

Prin două extracţii succesive în şi fără prezenţa de acid acetic, se determină oximetil-antrachinonele legate şi nelegate.

Antrachinone totale — Antrachinone libere = Antrachinone legate.

3. C—antraglicozidele şi diantronglicozidele care nu dau reacţia Bornträger se supun mai întîi unei oxidări cu persulfat de amoniu, periodat

de sodiu sau clorură ferică, în prezenţă de acid clorhidric concentrat. Condiţiile metodei de dozare a acestor forme au fost puse la punct de Fairbairn (1961), pentru dozarea principiilor active din *Aloe* şi frunzele de *Senna.*

4. Hörhammer (1959) a utilizat purificarea pe coloană de poliamidă după extracţia cu metanol, oxidarea cu clorură ferică în mediu acid şi separarea produşilor de oxidare prin agitare cu butanol. Din soluţia butanolică, antrachinonele se extrag cu alcalii şi se determină colorimetric.

5. Antraglicozidele se pot doza şi printr-o metodă biologică, folosind intestinul izolat de iepure. În acest caz se capătă (deşi cu oarecare aproximaţie) o indicaţie certă asupra valorii terapeutice.

Acţiune farmacodinamică. Acţiunea generală a principiilor active din produsele cu antraderivaţi este laxativă şi purgativă, în funcţie de doză. Potenţa diferiţilor antraderivaţi este diferită, însă, la administrarea produsului vegetal, are loc o însumare a acţiunilor parţiale.

Pentru instalarea acţiunii purgative este absolut obligatorie prezenţa oxidrililor fenolici în poziţiile 1 şi 8.

Forma terapeutică activă este cea antranolică însă, la administrare, provoacă colici la nivel stomacal şi intestinal, însoţite de greţuri şi vomismente. Din această cauză, antraderivaţii se administrează sub formă oxidată (antrachinonică) care deşi este aproape inactivă, în schimb este bine tolerată. În stomac, glicozidele antrachinonice sînt hidrolizate datorită mediului acid, cînd se pun în libertate agliconii. Aceştia vor fi transportaţi mai departe, în intestinul subţire unde, datorită mediului alcalin sînt solubilizaţi, 25 % din ei continuînd să străbată tractul gastrointestinal, în timp ce restul de 75 % sînt resorbiţi şi antrenaţi în circuitul sanguin. Ajunse în intestinul gros, direct sau indirect, antrachinonele sînt reduse la antranoli sub acţiunea florei de putrefacţie, reducătoare. Sub această formă, de antranoli, ei declanşează peristaltismul intestinului gros, la nivelul căruia nu se mai produc colici.

Din cauza acestui mecanism de acţiune, efectul purgativ se instalează, la administrare orală după 8—12, uneori chiar 24 de ore; dacă însă, administrarea se face pe cale intravenoasă, purgaţia se produce deja după o oră.

Avînd o acţiune congestivă asupra organelor pelviene, antraderivaţii nu se administrează bătrînilor, copiilor mici, femeilor gravide precum şi mamelor care alăptează, pentru a nu provoca accidente. În ultimul caz, accidentul s-ar putea produce la sugar, deoarece, antrachinonele se transmit prin lapte, copilului.

Antranolii, fiind substanţe iritante, pot declanşa congestii abdominale şi hemoragii menstruale prelungite.

Conţinutul în taninuri al drogurilor vegetale diminuează acţiunea laxantă.

Formele antranolice, puternic reducătoare, sînt folosite extern, pentru proprietăţile lor marcat antiseptice. Astfel, crizarobina se foloseşte doar extern, în tratamentul unor afecţiuni dermice.

În ultimul timp, unele antrachinone izolate din *Rauwolfia cafra* şi *Morinda lucida* s-au dovedit a fi eficiente ca moluscicide, extractele lor fiind folosite în acest scop, în Nigeria; acţiunea moluscicidă se exercită,

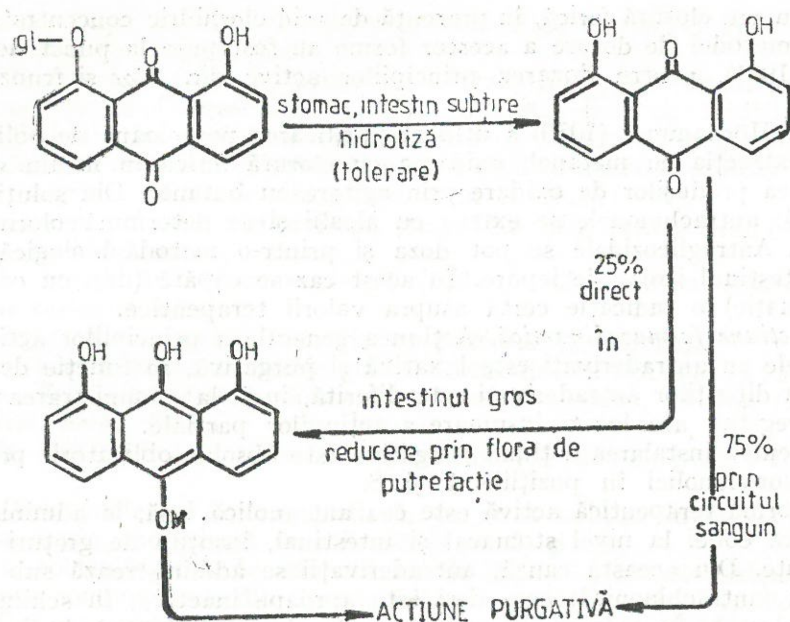


Fig. 320 — **Metabolizarea antracenozidelor în organismul uman**

pentru extractele citate, mai ales asupra speciilor *Biomphalaria glabrata* și *Archachatina marginata*.

De altfel, antrachinonele speciilor de *Morinda* au devenit și dintr-un alt motiv interesante: din specia *Morinda parvifolia* de proveniență chinezească s-a izolat morindaparvina A, antrachinonă citotoxică și antileucemică. Drogul, sub denumirea populară de Hong—Zhu—Teng a fost și este încă folosit în medicina tradițională chinezească ca antileucemic. În Noua Zeelandă, scoarța de *Coprosma australis*, avînd proprietăți tinctoriale deosebite, conține și ea pînă la 20% morindonă, utilizată astăzi mai ales ca materie primă pentru obținerea, pe cale de semisinteză, a daunomicinonei, agliconul agentului antitumoral daunomicină. Dintre cele 10 antracicline experimentate în cancerul uman, daunorubicina s-a dovedit deosebit de eficientă ca antileucemic iar dexorubicina, în tratamentul tumorilor solide.

În ceea ce privește toxicitatea, antrachinonele au fost încă prea puțin studiate. Se știe totuși, că extractele totale din frunzele de *Senna* sînt, comparativ cu senozidele pure, mai toxice. Această toxicitate crescută a extractelor totale este pusă pe seama conținutului în antracenoli. Studii efectuate pe șoareci, utilizînd extract uscat de *Aloe* în doze reprezentînd echivalentul a 50 doze zilnice pentru om, n-au arătat, chiar la administrare prelungită, timp de 12 săptămîni, modificări notabile; singura excepție înregistrată a fost creșterea semnificativă a sorbitdehidrogenazei la lotul tratat cu *Aloe*, ceea ce ar indica o oarecare afectare hepatică, afectare care însă n-a putut fi decelată nici macroscopic și nici microscopic, prin modificări histo-anatomice ale parenchimului hepatic. Cu toate aces-

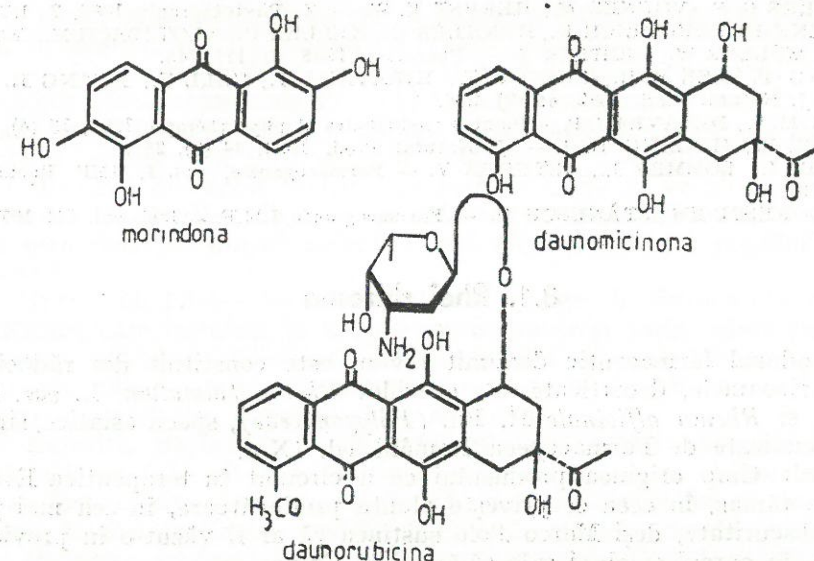


Fig. 321 — **Derivați antrachinonici utilizați pentru semisinteza unor compuși antileucemici (ex. daunorubicina)**

tea, clinicienii semnalează apariția unor efecte adverse la abuz de preparate cu principii antrachinonice, care se traduc prin diaree și, mai grav, miopatie cronică hipokaliemică.

Se mai discută pentru antrachinone, o eventuală toxicitate genetică, deoarece, teste de mutageneză efectuate pe *Salmonella typhimurium* au dovedit că antrachinonele cu două pînă la patru grupări oxidril pe moleculă (cum ar fi dantrona spre exemplu dar și emodolul și izomerul său lucidina), dezvoltă un astfel de efect. Atîta timp însă, cît astfel de teste nu au fost efectuate pe culturi celulare ale unor celule de mamifere, este greu să se afirme sau să se infirme o astfel de acțiune.

Întrebuințări. Ca laxative și purgative, se folosesc fie sub forma preparatelor farmaceutice obținute din produsul vegetal ca atare sau din extracte, cît și sub formă de substanțe pure.

Deoarece la noi în țară se utilizează ceaiul de crușin, dar și ceaiurile laxative și hepatice în conținutul cărora intră scoarța de *Rhamnus frangula*, este bine să se știe, că din conținutul total de antrachinone din scoarță, la o decocție de 5 minute, numai 30% din principiile active trec în soluție, odată cu prelungirea timpului de extracție crescînd și randamentul acesteia (la 30 minute, acesta fiind de 65% și respectiv doar 60%, cînd decocția durează 15 minute).

Bibliografie

1. MEIER P. J., FRICKER R. — Ther. Umschau 1987, 44 (12), 960.
2. DAYER P. — Ther. Umschau 1987, 44 (12), 973.
3. ADEWUNMI C. O., ADESOGAN E. K. — Fitoterapia 1986, 57 (5), 353.

4. SIEGERS C. P., YOUNES M., HERBST E. W. — Z. Phytotherapie 1986, 7, 157.
5. DÉLENK-HEYDENREICH K., HENKLER G., KELLER U., KLOTZBACH M., KOCH H., MÜLLER W., RICHTER J. — Pharmazie 1985, 40 (11), 745.
6. CHANG P., LEE K. H., SHINGU T., HIRAYAMA T., HALL T., HUANG H. CH. — J. Natural Prod. 1982, 45 (2), 206.
7. BAJA M. F., DELAVEAU P. — Plantes médicinales et phytothérapie 1981, 15 (4), 240.
8. DENEE R., HUIZING H. J. — J. Natural Prod. 1981, 44 (3), 257.
9. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. — Farmacognozie, vol. I, IMF București, 1979.
10. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U. — Farmacognozie, I.M.F. — Iași, vol. III 1977.

8.1. Rhei rhizoma

Produsul farmaceutic denumit revent este constituit din rădăcinile mari și rizoamele, decorticate, ale speciilor *Rheum palmatum* L. *var. tanguticum* și *Rheum officinale* H. Bn. *(Polygonaceae)*, specii asiatice, singurele oficializate de Farmacopeea Română ed. IX-a.

Mult timp originea produsului ce a circulat în terapeutica Evului Mediu a rămas, în ceea ce privește planta producătoare, în cea mai profundă obscuritate, deși Marco Polo susținea că ar fi văzut-o în provincia Kan-Su, în cursul celebrei sale călătorii în China.

Abia în secolul trecut, Prjevalski a adus din împrejurimile lacului Ku-Ku-Nor semințe de revent, care, cultivate în grădina botanică din Petersburg, au permis mai apoi stabilirea, cu exactitate, a originii botanice.

Astăzi se știe că reventul din China provine de la cele două specii menționate și care cresc spontan în podișul tibetan din împrejurimile lacului Ku-Ku-Nor, la 4000 m altitudine, ca și de-a lungul văii fluviului Huang-Ho, în provinciile Shen-Si, Ho-Nan și Se-Ciuan.

Fiind un produs utilizat în medicina tradițională asiatică (în deosebi chineză), din cele mai vechi timpuri și fiind, în Europa Evului Mediu obiectul a celor mai fantastice presupuneri, posedă una din cele mai bogate istorii printre drogurile de care se ocupă farmacognozia.

Denumirea de *Rheum* provine de la cuvîntul Rha, vechea denumire dată fluviului Volga pe unde se credea că ar crește, în Evul Mediu.

Prima mențiune scrisă apare, se pare, pe la 2700 î.e.n., fiind pomenit de către autorul chinez Pon-King Tao sub denumirea de Huan-Lean Fiind atît de important din punct de vedere terapeutic, el a fost descris ca drog, de Dioscoride, Plinius și Avicenna, care l-au caracterizat și i-au descris proprietățile farmacodinamice miraculoase.

Din cauza frontierelor ermetice ale Chinei din acea vreme, el apărea ca un produs de-a dreptul miraculos și atunci cînd ajungea în mîna medicilor europeni, se plătea cu cantitatea de aur echivalentă greutății sale.

Din China ajungea în Europa pe una din cele trei rute celebre ale comerțului acelor timpuri:

— pe drumul mătăsii, care trecea peste pustiul Gobi și apoi, prin Turkestan ajungea la Buchara, Samarkand, în Sudul Mării Caspice, de unde traseul se bifurca; fie, luînd-o spre nord, era adus pe fluviul Volga cînd produsul vegetal căpăta denumirea de revent de Moscova, fie, navigînd pe Marea Neagră, cînd denumirea dată era de *Rha Ponticum*, care prin deformare, a condus la contracția „rapontic";

— cel de al doilea drum trecea prin actualul Iran, Irak și Siria, ajungînd în Europa sub denumirea de revent persan;

— în sfîrșit, urmînd cel de-al treilea traseu, reventul călătorea în lungul căilor comerciale din India, pentru a traversa mai întîi Golful Persic, apoi Marea Roșie și a ajunge în Alexandria. Acest așa zis revent egiptean ajungea în Europa prin intermediul comerțului arab, uneori fiind denumit din acest motiv *Rha barbarum*, de la vechiul port indian de export, Barbarike, de unde și deformarea „rubarbă" sau „rubarbăr" cum este denumit uneori reventul, mai ales în limbajul popular transilvănean.

Între anii 1704—1863, reventul care ajungea în Europa era monopolul Rusiei, care instalase la Kiahta un laborator și unde, odată pe an, un farmacist autorizat făcea recepția produsului acumulat în această localitate din Siberia orientală, adus de negustorii chinezi sau ruși, permițînd transportul mai departe, către Moscova.

Datorită importanței sale, reventul este astăzi cultivat pe scară largă, atît în Asia cît și în Europa. Prin cultură s-au obținut varietăți sau au fost folosite și alte specii de *Rheum*, care dau astăzi producții mari de drog în țări ca Rusia, Austria, R.F. a Germaniei, Olanda etc.

Obținerea produsului medicamentos. Reventul oficinal, asiatic, se recoltează toamna de la exemplarele în vîrstă de 8—10 ani. În China se recoltează tot sistemul radicular, se îndepărtează rădăcinile iar rizomul se decortică de suber și o parte din scoarță. Se taie apoi în bucăți convenabile, se înșiră pe sfoară și se atîrnă, pentru uscare, sub streașina caselor sau în cuptoare, la fum.

În Rusia se recoltează atît rizomii cît și rădăcinile mai groase, care se condiționează apoi nedecorticate. Este un sistem mai economicos întrucît rădăcinile groase reprezintă aproape jumătate din întregul sistem radicular.

Caractere macroscopice. Produsul farmaceutic se caracterizează prin fragmente masive de rizom care pot avea forme diferite: cilindrice, rotunjite, conice, planconvexe, plane etc.

În receptura noastră sînt oficializate numai sorturile decorticate, cu suprafața netedă sau ușor granulată, compacte, dure, perforate de un orificiu mai închis la culoare, la cele de origine chinezească.

Pe suprafață se pot observa formații stelare de culoare albicioasă iar pe unele fețe reticulații în formă de romburi, provenind din intersectarea razelor medulare.

Dimensiunile sînt destul de mari, 5—6 cm grosime și 10—15 cm lungime, pentru majoritatea fragmentelor. Culoarea este galben-sulfurie la produsul proaspăt recoltat, cu timpul însă se mai închide, astfel încît, la produsul învechit, colorația generală este brună.

Gustul este amar și pulberea scrîție între dinți din cauza druzelor mari de oxalat de calciu; mirosul este caracteristic, empireumatic, mai accentuat la fragmentele care au fost uscate în cuptoare, la fum.

Pe piața mondială circulă numeroase sorturi comerciale, diferențiate după originea geografică, modul de recoltare și condiționare sau după specia producătoare;

Reventul de Shen—Si se caracterizează prin fragmentele plate și rotunjite, compacte, avînd o colorație galben vie, roz în spărtură (cînd

este proaspăt), cu suprafața reticulată și cu miros agreabil, reprezentînd sortul cel mai estimat ;

Reventul de Canton, în fragmente plate și rotunjite dar mai puțin compacte ca la primul sort, are spărtura granuloasă și colorația galben-ocru, mirosul și gustul fiind empireumatic ;

Reventul de Se-Ciuan sau High dryd se prezintă, de regulă, sub formă de bucăți plate, foarte uscat și cu o consistență foarte dură, avînd un miros pronunțat empireumatic și culoare ocru ;

Common round este sortul comercial cel mai puțin estimat, prezentîndu-se în bucăți rotunjite și foarte dure.

Caractere microscopice. Rizomul de revent prezintă, în secțiune transversală, un rest de parenchim cortical la exterior, cu liberul secundar, limitate de cambiul libero-lemnos. În interior, prezintă lemnul secundar și o măduvă voluminoasă. În zona perimedulară se pot observa numeroase fascicule libero-lemnoase anormale, leptocentrice, cu raze medulare divergente și din intersectarea cărora apar pe suprafața fragmentelor de revent, steluțele caracteristice. Razele medulare sînt alcătuite din celule mari, bogate într-un conținut colorat galben-portocaliu. În celulele sale, parenchimul prezintă numeroase granule de amidon și druze mari de oxalat de calciu.

În pulbere se disting cu ușurință fragmente de parenchim cu granule de amidon, fragmente provenite din sfărîmarea unor vase de lemn mari ca și druze de oxalat de calciu, de talie apreciabilă.

Gustul pulberii de revent este amar, scîrțîie între dinți și colorează saliva în galben.

Compoziție chimică. Reventul conține două grupe mari de principii active și anume :

1. Reoantracenozide și agliconii acestora și
2. Reotanoide.

1. Primul grup de principii active, cel mai caracteristic, este alcătuit din antraderivați, îndeosebi hidroxiantrachinone, sub formă glicozidată și care în planta proaspătă pot fi scindate în agliconi, diferiți între ei după gradul de oxidare. Alături de formele oxidate la maximum, se găsesc și formele reduse, antronice și antranolice.

Prin contractarea unor legături glicozidice cu una sau mai multe oze, agliconii pot da naștere la o mare varietate de derivați, în revent fiind identificate pînă în prezent heterozidele indicate în schema din fig. 322.

O combinație mai puțin oxidată, existentă în rizomul speciei *Rheum palmatum* este crizofaneina.

Alături de compușii hidroxiantrachinonici, în rizomul de revent se găsesc și antrone, alcătuite, îndeosebi, din două molecule ale aceleiași antrone (homodiantronă) sau din monomeri antronici diferiți (heterodiantrone). De regulă, acestea sînt stabilizate sub formă glicozidică, pînă în prezent, fiind puse în evidență în revent, următoarele antrone : crizofanol-antrona, aloeemodol-antrona, reumemodol-antrona și fiscion-antrona combinate sub forma diantronelor omogene cum ar fi crizofanol-diantrona,

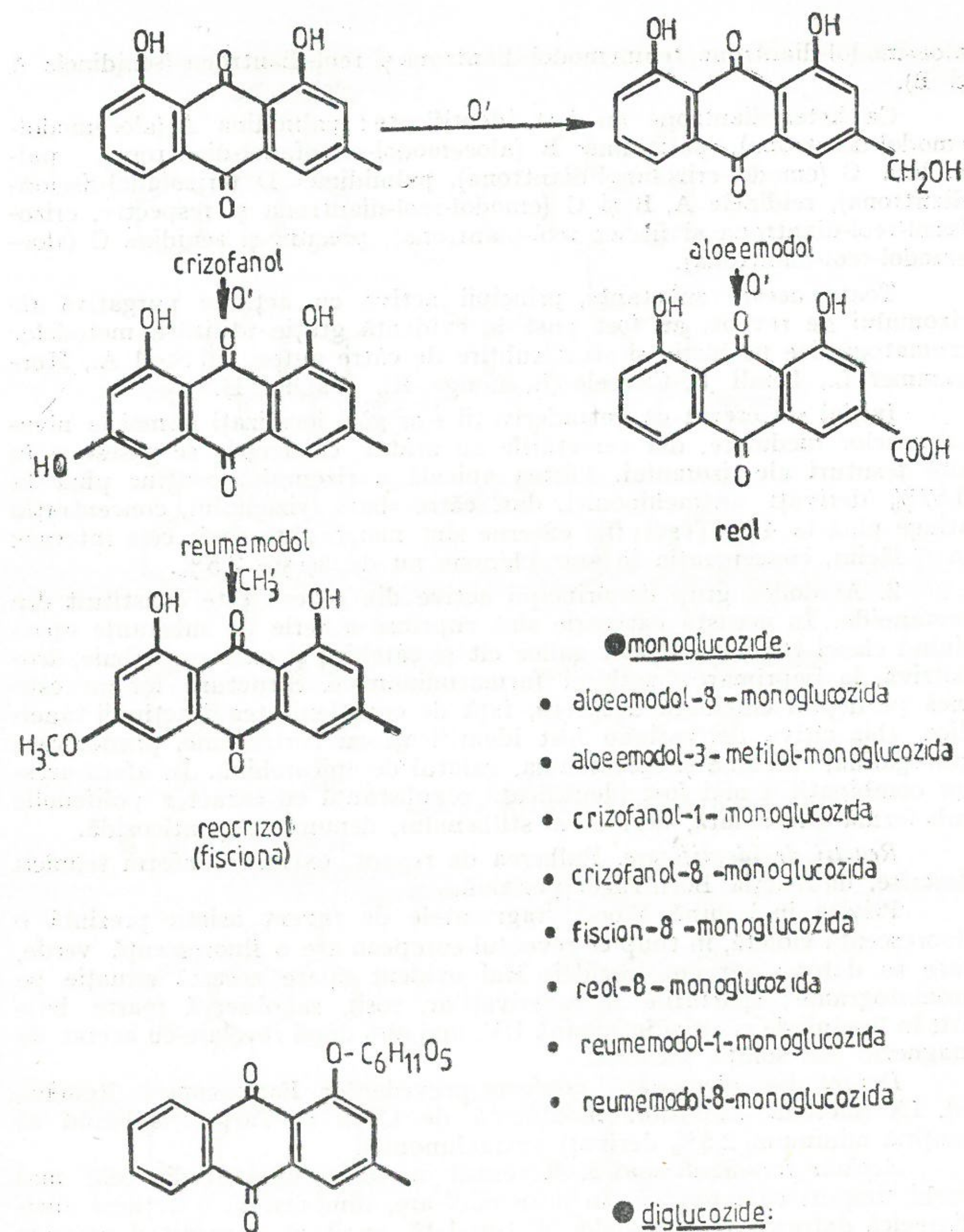


Fig. 322 — Formarea unor agliconi antrachinonici și glicozidele din compoziția chimică a rizomului de revent

aloeemodol-diantrona, reumemodol-diantrona şi reol-diantrona (senidinele A şi B).

Ca heterodiantrone au fost identificate: palmidina A (aloeemodol-emodol-diantrona), palmidina B (aloeemodol-crizofanol-diantrona), palmidina C (emodol-crizofanol-diantrona), palmidina D (crizofanol-fiscion-diantrona), reidinele A, B şi C (emodol-reol-diantrona şi respectiv, crizofanol-reol-diantrona şi fiscion-reol-diantrona), precum şi senidina C (aloeemodol-reol-diantrona).

Toate aceste substanţe, principii active cu acţiune purgativă ale rizomului de revent, au fost puse în evidenţă graţie utilizării metodelor cromatografice pe hîrtie şi strat subţire de către autori ca Stoll A., Hörhammer L., Lemli J., Cuveele J., Longo R., Wagner H.

Iniţial s-a crezut că antraderivaţii s-ar găsi localizaţi numai la nivelul razelor medulare, dar cercetările au arătat că aceştia se găsesc şi în alte ţesuturi ale rizomului. Partea apicală a rizomului conţine pînă la 0,57% derivaţi antrachinonici, dar către baza rizomului, concentraţia atinge pînă la 4%. Ţesuturile externe sînt mai bogate decît cele interne; în rădăcini, concentraţia în antrachinone nu depăşeşte 2,5%.

2. Al doilea grup de principii active din revent este constituit din reotanoide. În această categorie sînt cuprinse o serie de substanţe aparţinînd clasei taninurilor, atît galice cît şi catehice şi care contribuie, deopotrivă, la imprimarea acţiunii farmacodinamice. Structura lor nu este încă pe deplin elucidată deoarece, faţă de complexitatea fracţiunii tanoidice, abia cîţiva derivaţi au fost identificaţi cu certitudine, printre care glucogalina, catehina şi epicatehina, galatul de epicatehină. În afara acestor combinaţii a mai fost identificată o substanţă cu caracter polifenolic sub formă glicozidată, derivat al stilbenului, denumit raponticozidă.

Reacţii de identificare. Pulberea de revent, extrasă conform tehnicii descrise, dă reacţia Bornträger pozitivă.

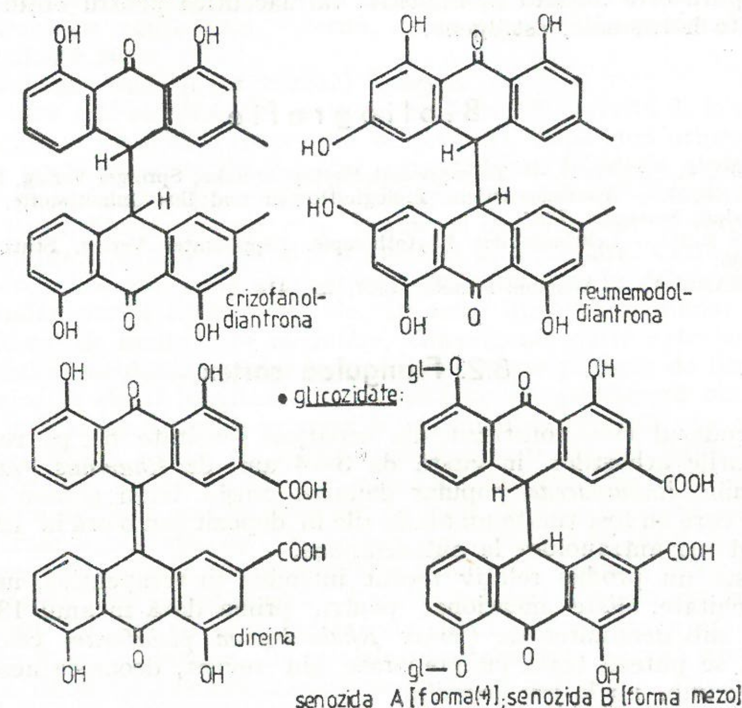
Privite în lumină Wood, fragmentele de revent asiatic prezintă o fluorescenţă violetă, în timp ce reventul european are o fluorescenţă verde, care se datoreşte raponticozidei. Mai evident apare această situaţie pe cromatograme; sporturile antraderivaţilor, roşii, se observă foarte bine atît în lumină de zi cît şi în lumină UV, mai ales după revelare cu acetat de magneziu sau soluţie alcalină.

Dozare. Se efectuează conform prevederilor Farmacopeei Române ed. IX (metoda Auterhoff modificată de Cucu şi Tarpo), trebuind să conţină minimum 2,5% derivaţi antrachinonici.

Acţiune farmacodinamică. Reventul a fost cunoscut din cele mai vechi timpuri ca purgativ. În doze mici are, dimpotrivă, o acţiune antidiareeică datorată reotanoidelor şi, totodată, excitant al secreţiei gastrice fiind prescris, datorită acestei din urmă calităţi, ca tonic.

În doze mai mari, principiile active acţionează, dependent de doză, laxativ sau purgativ. Administrat în doze foarte mari, inhibă contracţiile peristaltice ale intestinului gros.

La administrarea sa trebuiesc respectate toate indicaţiile făcute pentru antraderivaţi; colorează în galben urina şi chiar laptele mamelor care alăptează, fiind contraindicat acestora din urmă, deoarece poate produce diaree la sugar.



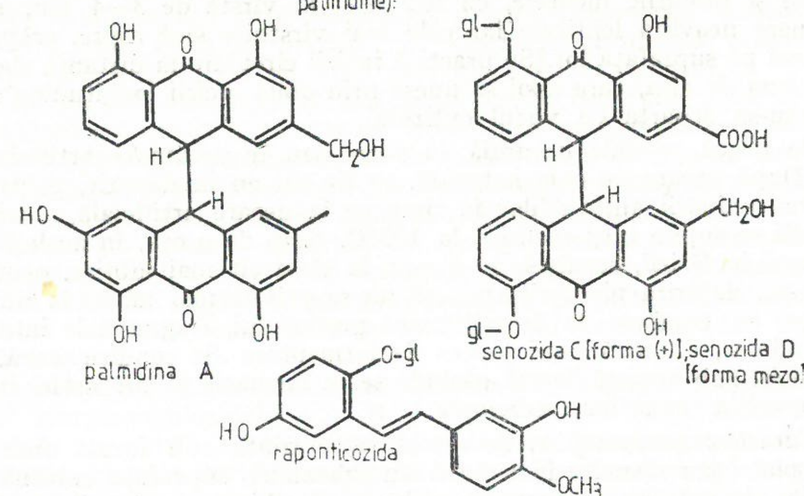


Fig. 323 — Homo- şi heterodiantrone din compoziţia chimică a rizomului de revent

Raponticozida a dovedit a avea o acţiune estrogenă blîndă, care se pune pe seama asemănării structurale cu stilbenul. Din acest motiv, substanţa pură este folosită în industria farmaceutică pentru obţinerea unor preparate hormonale, estrogene.

Bibliografie

1. HÄNSEL R., HAAS H. — Therapie mit Phytopharmaka, Springer Verlag, Berlin, 1983.
2. WAGNER H. — Pharmazeutische Biologie-Drogen und ihre Inhaltsstoffe, G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1985.
3. WEISS R. F. — Lehrbuch der Phytotherapie, Hippokrates Verlag, Stuttgart ed. IV, 1980.
4. WEGMANN A. — Arzneim. Forsch., 1977, 27, 414.

8.2. Frangulae cortex

Produsul este constituit din scoarţele recoltate de pe ramurile şi trunchiurile arbuştilor, în vîrstă de 3—4 ani, de *Rhamnus frangula* L., din familia *Rhamnaceae*, popular denumit cruşin, lemn cîinesc sau paţachină şi care au fost ţinute un an de zile în depozit sau o oră la 100 °C, pentru oxidarea antranolilor la antrachinone.

Este un produs relativ recent introdus în terapeutică, necunoscut în Antichitate. Este menţionat pentru prima dată în anul 1305, fiind prescris sub denumirea de *Cortex Rhabarbarum plebeforum* celor săraci, care nu se puteau trata cu preparate din revent, deoarece acesta, fiind foarte scump, nu le era accesibil.

Obţinerea produsului. Decorticarea se efectuează în lunile aprilie-mai, cînd începe să circule seva, înaintea înfrunzirii; recoltarea se face de pe tulpinile şi ramurile lucioase, cu lenticele, în vîrstă de 3—4 ani, scoarţele tinere neavînd lenticele iar cele mai vîrstnice sînt aspre, crăpate şi cu licheni pe suprafaţa lor. Se practică incizii circulare la distanţă de 25—30 cm una de alta, care apoi se unesc prin două incizii longitudinale, des prinzîndu-se scoarţa cu vîrful cuţitului.

Se usucă pe cale naturală, la soare sau în uscătoare artificiale, la 40 °C. După uscare pe cale naturală, se ţin un an în depozit, pentru desăvîrşirea oxidării antranolilor în timp ce la uscare artificială, scoarţele mai întîi se supun unei încălziri la 100 °C, timp de o oră, în acelaşi scop. În timpul încălzirii, scoarţele se dispun în strat cît mai subţire, pentru ca rulîndu-se, datorită pierderii apei, să nu se prindă mai multe la un loc, ceea ce ar conduce la descalificarea produsului, fragmentele interioare înnegrindu-se, datorită unui proces de fermentare .Se condiţionează, uneori, concis, sub această formă găsindu-se în farmacie şi tot astfel intrînd în compoziţia ceaiurilor medicinale.

Caractere macroscopice. Scoarţele se prezintă sub forma unor fragmente plate sau răsucite în tuburi sau jgheaburi, suprafaţa externă fiind acoperită de crăpături neregulate şi lenticele albicioase, alungite transversal. Faţa internă este fin striată longitudinal. În ruptură este mai netedă către exterior şi fibroasă către interior.

De obicei prezintă lungimi de 15—30 cm, grosimea scoarţelor fiind de maximum 2 mm. Culoarea la exterior este brun-cenuşie, adesea cu pete albe datorită lichenilor, pe cînd faţa internă este portocalie sau brun-gălbuie. Dacă se zgîrie faţa externă, apare imediat, în profunzime, un strat de culoare roşie.

Gustul este amărui iar mirosul lipseşte.

Caractere microscopice. În secţiune transversală, privită de la exterior către interior, se observă o succesiune de ţesuturi, după cum urmează: un suber care poate prezenta descuamări, urmat de un feloderm alcătuit din celule cu pereţi îngroşaţi, celulozici, alungite paralel cu sensul lungimii secţiunii. Parenchimul cortical este suficient de dezvoltat şi format din celule rotunjite, cu pereţii subţiri şi meaturi intercelulare. Către interior, celulele parenchimului cortical se transformă treptat în celule mici, de liber secundar, strîns lipite între ele. În zona liberului secundar se pot observa destul de multe raze medulare, convergente către exterior. Între razele medulare se disting, chiar la lupă, numeroase pachete de fibre liberiene dispuse în şiruri longitudinale. Privită cu un grosisment mai mare, secţiunea lasă să se observe, în zona parenchimului cortical, rare pachete de fibre pericilice, ovale, cu pereţii uşor îngroşaţi dar nu lignificaţi; se mai pot observa, uneori, canale cu mucilag. Pachetele de fibre liberiene sînt alcătuite dintr-un număr suficient de mare de fibre uniform dimensionate, puternic lignificate, cu un lumen punctiform, în jurul pachetelor fiind dispuse, în celulele parenchimatice adiacente, cristale prismatice de oxalat de calciu (teacă cristaligenă). Razele medulare sînt uni sau biseriate, celulele fiind alungite în sens radiar, mai mari ca cele înconjurătoare şi mai bogate în antrachinone. În celulele parenchimului se văd numeroase druze mici, de oxalat de calciu, dispuse în şiruri radiare.

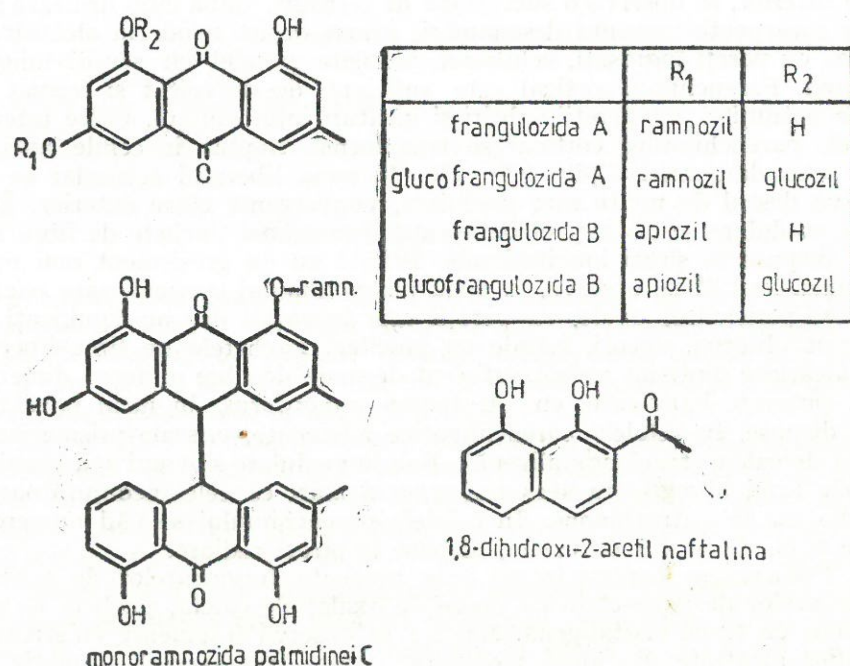
Pulberea se caracterizează prin prezenţa fragmentelor de suber, a fragmentelor de parenchim cu druze de oxalat de calciu, pachete de fibre liberiene cu teacă cristaligenă. Mai rar se observă fragmente cu structură specifică alcătuite din raze medulare; privite transversal, formaţia are un contur oval. Dacă se prezintă în poziţie longitudinală, celulele dau aspectul unei zidării, pereţii fiind uşor îngroşaţi moniliform.

Uneori, din necunoaştere sau neatenţie la recoltare, între scoarţele de frangula pot apărea scoarţe de *Alnus glutinosa*, *Rhamnus cathartica*, *Viburnum oppulus* sau a unor specii de salcie. Toate acestea au însă caracteristici macro- şi microscopice diferite. Deosebirea majoră este însă, cu excepţia scoarţei de *Rhamnus cathartica*, lipsa antrachinonelor.

Compoziţie chimică. Scoarţele de cruşin conţin drept principii active 2—6% antracenozide şi agliconii corespunzători. Aceştia se găsesc în cantitate mai mare în scoarţele vîrstnice, recoltate de pe trunchiul arbuştilor, cantitatea maximă acumulîndu-se la începutul perioadei de vegetaţie (primăvara).

Acţiunea farmacodinamică este imprimată, îndeosebi, de patru glicozide: glucofrangulozidele A şi B şi frangulozidele A şi B. În scoarţa proaspătă nu există forme antrachinonice, extractul apos nedînd, din acest motiv, reacţia Bornträger, decît după oxidarea sa cu apă oxigenată. Se pare că în scoarţa proaspătă există o diantronă, care în timpul uscării este oxidată la antrachinonă, aceasta fiind bis-glucoramnozida-frangula-emodol-dihidro-diantronei.

La cromatografiere pe hîrtie sau strat subțire a extractului preparat din scoarța proaspătă, apar pentru această substanță spoturi duble; în mod analog, glicozida legată numai de ramnoză, denumită inițial frangulozida, arată la cromatografiere tot două spoturi. Se știe astăzi, că diferențele structurale ale celor două perechi de antracenozide, glucofrangulozidele și frangulozidele, apar din diferențele de glicozidare cu α-L-ramnoza respectiv D-apoiza, la oxidrilul din poziția 6.



	R1	R2
frangulozida A	ramnozil	H
glucofrangulozida A	ramnozil	glucozil
frangulozida B	apiozil	H
glucofrangulozida B	apiozil	glucozil

Fig. 324 — Structurile chimice ale compușilor din scoarța de crușin

În afara acestora, în scoarța de crușin se mai găsesc β-glucozida crizofanolului, 1 sau 8-monoglucozida emodolului (Roșca M., Cucu V., 1975), β-glucozida fiscionei, precum și o heterodiantronă, monoramnozida palmidinei C. Importantă din punct de vedere biogenetic, deoarece furnizează date în legătură cu biosinteza în plantă a acestor substanțe, este 1,8-dihidroxi-2-acetil-naftalina. În plus, în scoarțe se mai găsesc principii amare, mucilag, o saponină, β-sitosterol, flavonozide, precum și urme a doi alcaloizi peptidici denumiți frangulina și franganina.

În semințele de *Rhamnus frangula* s-a pus în evidență prezența aloeemodolului și care, suspendat într-un vehicol format din acetonă-Tween 80, a dovedit o acțiune antileucemică evidentă, față de leucemia limfocitară P—388, la șoareci. Dealtfel, experimentările plecaseră tocmai de la folosirea, în medicina tradi ională din Anglia și Statele Unite a semințelor, ca un remediu împotriva unor forme de cancer. Importantă este observația, că acțiunea este legată în cazul antrachinonelor de vehicolul folosit, fapt care face necesară reconsiderarea, din acest punct de vedere, a lor, deoarece în 1974 se comunicase analizarea a 379 derivați antrachinonici prin prisma potențialului anticanceros, rezultatele integistrate nefăcîndu-le interesante pentru chemoterapia tumorală (Kupchan S. M., Karim A., 1976).

Acțiune și întrebuințări. Scoarța de crușin se administrează ca laxativ și purgativ, în funcție de doză. În stare proaspătă, are acțiune drastică, din care cauză este utilizată numai după uscare. Acțiunea laxativă se manifestă la circa 10 ore de la administrare. Se recomandă aceleași precauții la administrare bolnavilor, bătrînilor, copiilor, femeilor gravide și celor care alăptează, ca cele menționate pentru *Rhei rhizoma*.

În farmacie se prepară: ca decoct 1 %, sub formă de pulberi compuse sau ca extract fluid sau uscat. Se găsește în compoziția unor specialități și anume sub formă de extract uscat în CARBOCIF în LAXATIN și în LICHIORUL PURGATIV, unde se găsește alături de fenolftaleină.

De asemeni, alături de alte droguri vegetale intră în compoziția CEAIULUI HEPATIC, LAXATIV, LAXATIV-ANTIHEMOROIDAL și al PULBERII LAXATIV-PURGATIVĂ.

Bibliografie

1. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. — Farmacognozie, vol. I, IMF București, 1979.
2. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U. — Farmacognozie, I.M.F.—Iași, 1977.
3. RAM S. N., DWIVEDI S. P. D., PANDEY V. B., SHAH A. H. — Fitoterapia 1988, 59 (1), 78.
4. WAGNER H. — Pharmazeutische Biologie-Drogen und ihre Inhaltsstoffe, G. Fischer Verlag, Stuttgart 1985.

8.3. Rhamni catharticae fructus

Sub această denumire se înțeleg fructele recoltate în lunile septembrie sau octombrie de la specia *Rhamnus cathartica* din familia *Rhamnaceae*, denumită popular verigariu, pațachină sau spinul cerbului. Denumiri mai vechi ale produsului sînt: *Fructus Nerpruni*, *Baccae Nerpruni* și *Baccae Spinae cervinae*.

Se prezintă sub forma fructelor sferice, zbîrcite, avînd un diametru de 5—8 mm, culoare neagră și gust dulceag-amărui.

Conțin pînă la 2 % glicozide de tip frangulozidă și glucofrangulozidă, localizate, în principal, în semințe. În bacele încă verzi, antraderivații se găsesc în special sub formă redusă, odată cu maturarea și coacerea fructelor, aceștia trecînd tot mai mult în formele oxidate corespunzătoare. Cînd fructele încep să se zbîrcească, glicozidele antrachinonice încep să sufere un proces de hidroliză parțială, astfel încît, alături de glicozidele menționate, bacele mai conțin și emodol liber. În produsul vegetal se mai găsesc și așa-numitele xantoramnine, derivați flavonoidici, care pot fi utilizați pentru identificarea drogului; este vorba de triglicozide ale 7-metil-kemferolului (ramnocitrina) și 7-metil-cvercetolului (ramnetol).

Se utilizează ca laxativ, mai rar ca purgativ, diuretic și depurativ, sub formă de suc, extract și sirop. Înainte vreme, fructele erau utilizate pentru calitățile lor tinctoriale deosebite, în pictură, industria textilă și a pielii.

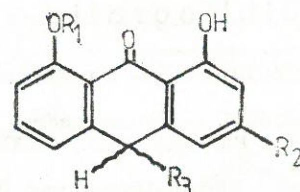
8.4. Rhami purshiani cortex

Cascara sagrada

Reprezintă scoarţele provenite de la specia *Rhamnus purshianus* D.C. (sin. *Frangula purshiana*), familia *Rhamnaceae*, originară de pe coastele Pacificului nordamerican, cultivat în Statele Unite şi Columbia. Se recoltează în mod analog cu scoarţele de *Rhamnus frangula*, între lunile aprilie-august. Uscarea şi condiţionarea este identică, ele trebuind fie să se depoziteze timp de un an de zile după uscare, fie, anterior acesteia, să fie încălzite 1 oră la 100°C.

Conţin minimum 8% hidroxiantracenozide, din care 80—90% sînt C-glicozide, restul fiind O-glicozide.

Grupul C-glicozidelor este format din: cascarozidele A, B, C, D, aloină şi crizaloină, în timp ce emodolul, aloeemodolul şi crizofanolul sînt agliconii O-glicozidelor. Cascarozidele A şi B sînt diastereoizomeri ai aloin-8-0-β-D-glucozidei, avînd configuraţie diferită la C—10, în timp ce cascarozidele C şi D sînt diastereoizomerii dezoxialoin-8-0-β-D-glucozidei.



	R_1	R_2	R_3
aloeemodol	H	CH_2OH	H
aloina	H	CH_2OH	glucozil
cascarozida A,B	glucozil	CH_2OH	glucozil
crizofanol	H	CH_3	H
crizaloina (11-dezoxi-aloina)	H	CH_3	glucozil
cascarozida C,D	glucozil	CH_3	glucozil

Fig. 325 — Structurile chimice ale compuşilor din *Cascara sagrada*

Este un laxativ şi purgativ mai puternic decît scoarţa de cruşin, dar faţă de aceasta nu prezintă vreun avantaj. În Statele Unite înlocuieşte deseori pulberea de *Aloe*. Se foloseşte în special sub forma extractului.

Bibliografie

1. HÄNSEL R., HAAS H. — Therapie mit Phytopharmaka, Springer Verlag, Berlin, 1983.
2. WAGNER H. — Pharmazeutische Biologie-Drogen und ihre Inhaltsstoffe, G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1985.
3. WEISS R. F.—Lehrbuch der Phytotherapie, Hippokrates Verlag, Stuttgart, ed. IV, 1980.

8.5. Aloe

Aloe sau saburul reprezintă produsul obţinut prin concretizarea sucului rezultat prin autopresarea frunzelor de *Aloe ferox* Mill., ca şi a altor specii de *Aloe*, din familia *Liliaceae*. Speciile producătoare sînt plante xerofite adaptate climei calde, răspîndite în zone tropicale şi ecuatoriale şi reprezintă o varietate destul de mare în ceea ce priveşte înălţimea şi culoarea florilor.

În general, frunzele sînt groase, cărnoase, prevăzute cu o cuticulă dezvoltată şi avînd spini pe margini. De obicei ating dimensiuni destul de mari.

În structura acestor frunze se deosebeşte ţesutul aloifer, alcătuit din celule gigant, de natură periciclică.

Obţinerea produsului. Constituind altădată obiectul unei extinse producţii manufacturiere, astăzi rezina de aloe se obţine în întreprinderi industriale. Procedeul manufacturier consta în tăierea frunzelor şi clădirea lor în stive dispuse împrejurul unei gropi căptuşită cu piele de cal; prin autopresare, sucul aloifer se scurge şi se acumulează pe fundul gropii. După obţinerea unei cantităţi de suc mai mari, acesta era supus evaporării într-un vas de cupru, la foc viu.

Metodele moderne folosesc fie macerarea, fie decocţia. După primul procedeu, frunzele tocate se macerează 24 ore în apă, se strecoară şi resturile vegetale se supun fierberii, pentru un timp scurt, cu o nouă cantitate de apă. Cele două lichide se reunesc şi se supun concentrării.

Prin decocţie, frunzele fragmentate şi introduse într-un coş de sîrmă, se fierb 10 minute cu apă. Se îndepărtează materialul vegetal şi se aduce o cantitate de frunze proaspete; operaţia se repetă, pînă la obţinerea unei concentraţii convenabile de suc aloifer. Se lasă să sedimenteze, se decantă lichidul limpede şi se concentrează.

După modul cum se conduce concentrarea se obţin două tipuri de aloe. Cînd concentrarea se efectuează rapid, se obţine o masă sticloasă de culoare neagră cu nuanţe verzi, lucioasă în spărtură. Din aceste motive poartă denumirea de *Aloe lucida*.

Dacă evaporarea se face lent, are loc o cristalizare abundentă a microcristalelor de aloină din care cauză produsul capătă un aspect mat, de culoare brună, asemănătoare ficatului, purtînd denumirea de *Aloe hepatica*.

Metodologia modernă apelează şi la uscare prin atomizare, cînd se obţine o pulbere de culoare brun roşcată. În insula Aruba, din Marea Caraibilor, antraderivaţii se obţin direct din suc, prin extracţie cu solvenţi organici.

Pe piaţa mondială a drogurilor vegetale circulă numeroase sorturi de *Aloe*, dintre care cele mai importante sînt:

1. *Aloe de Cap* sau Uganda, reprezentînd sortul cel mai estimat. Se obţine din frunzele speciei *Aloe ferox*. Mill., precum şi din bastarzii cu *Aloe africana* Mill. sau *Aloe spicata* Baker, răspîndite în regiunea Capetown (Uniunea Sud-Africană);

2. *Aloe de Barbados*, de Curaçao sau din India de Vest provine de la *Aloe barbadensis* Mill., răspîndită în Insulele Canare şi Curaçao.

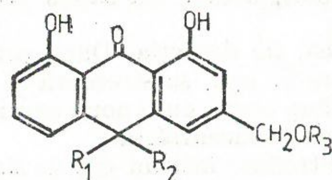
3. *Aloe de Socotra*, care se prepară din frunzele speciei *Aloe perryi* Baker fiind produsă în insula Socotra şi pe litoralul sudic al Mării Roşii şi Oceanului Indian.

4. *Aloe de Natal*, sort sudafrican, obţinut de la specia *Aloe succotrina*.

Caractere macro şi microscopice. Se prezintă sub formă de fragmente neregulate, amorfe, cu feţe lucioase, strălucitoare, de culoare neagră, cu reflexe verzui la *Aloe lucida* şi opace, de culoare brună la *Aloe hepatica*. Au consistenţă dură, sînt casante, spărgîndu-se în lame concoidale translucide, de culoare roşie sau brună în transparenţă. Pulberea este de culoare galben brună sau galben verzuie. La încălzire dezvoltă un miros particular, pronunţat, iar gustul este foarte amar.

Este parţial solubilă în apa rece, complet la cald, depunînd prin răcire un sediment rezinos. Pulberea, montată în glicerină şi privită la microscop, prezintă microcristale de aloină numai la *Aloe hepatica*. Este solubilă în alcool de 80°, alcalii, acetonă, acid acetic şi insolubilă în cloroform, eter, benzen.

Compoziţie chimică. Produsul conţine, dependent de sort, între 18—40% heterozide ale hidroxiantrachinonelor, alături de 0,10—0,20% antraderivaţi liberi. Dintre heterozidele denumite şi aloine 4/5 sînt C-glicozide şi 1/5 0-glicozide.



	R_1	R_2	R_3
aloina A	glucozil	H	H
aloinozida A	glucozil	H	ramnozil
aloina B	H	glucozil	H
aloinozida B	H	glucozil	ramnozil

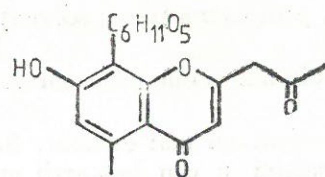


Fig. 326 — Structurile chimice ale compuşilor din *Aloe*

Componenta principală este aloina, o C-glicozidă denumită şi capaloina. Sortul comercial *Aloe de Cap (Aloe capensis)* este oferit în două varietăţi şi anume tipul A cu un conţinut de 23—70% în aloină şi sortul B, cu un conţinut mediu de 15%. *Aloe de Natal* sau *Aloe natalensis* este socotită ca fiind o falsificare, deoarece aceasta nu conţine aloină, ci nataloină (o C-glicozidă a 1-metoxi-2,8-dihidroxi-6-metil-antronei), mai puţin activă.

Aloina este un amestec a două C-glicozide diastereoizomere (la C—10) a aloeemodolantronei. O altă serie de glicozide în care, pe lîngă C-glicozidarea de la C—10, metilolul de la C—3 este şi el glicozidat cu ramnoză; aceste din urmă glicozide poartă denumirea de aloinozide; ca şi în cazul aloinei, acestea sînt stereoizomere la C—10. Ele contribuie prin acţiunea proprie la efectul purgativ al drogului.

Un compus interesant prin implicaţiile biogenetice pe care le

ridică este aloezina din aşa numita „rezină de *Aloe*" şi care este o C-glucozidă de γ-cromonă (= aloerezina B), care se găseşte în această fracţiune rezinoasă alături de esterul său cu acidul p-cumaric.

Mai conţine 5—10% apă şi 2—5% substanţe minerale.

Reacţii de identificare. Datorită faptului că antraderivaţii din *Aloe* sînt C-glicozide, reacţia Borntrăger are foarte greu loc şi apare, uneori, numai după 1—2 ore.

Soluţia apoasă, tratată cu apă de brom dă un precipitat de culoare galben deschis, în timp ce la tratare cu acid azotic concentrat dă o culoare galben brun, care la *Aloe de Cap* trece în verde iar la *Aloe de Curacao*, în roşu brun.

Dozare. Conform FR IX, antraderivaţii se determină colorimetric, după oxidare cu clorură ferică în soluţie acetonică, la fierbere. Produsul de reacţie se evaporă la sec, se reia cu alcool butilic şi se spală cu acid clorhidric, după care se aduce la semn, într-un balon cotat, cu metanol şi hidroxid de sodiu 5%. Se determină extincţia la λ = 530 nm. Conform prescripţiilor Farmacopeei Române ed. IX, trebuie să conţină minimum 5% aloine.

Acţiune şi utilizări terapeutice. În doze de 0,01—0,02 g are acţiune tonică, stomahică şi colagogă. La 0,10—0,25 g produce laxaţie iar la 0,25—1g este purgativ drastic. Măreşte peristaltismul intestinului gros acţionînd asupra segmentului terminal, din care cauză se administrează seara. Nu acţionează asupra intestinului subţire.

În unele cazuri are acţiune congestivă şi emenagogă, datorită acestui fapt, fiind contraindicată administrarea produsului în sarcină, hemoroizi, varice sau la bătrîni.

În doze mari posedă acţiune ocitocică, astfel că nu va fi prescris femeilor gravide.

Cel mai frecvent se prescrie sub formă de pilule pentru acţiunea laxativ-purgativă, dar, datorită acţiunii tonice şi colagoge descrise pentru dozele mici, intră şi în compoziţia unor formule de caşete recomandate în ulcere gastrice şi duodenale, gastrite, colite. Cu toate că acţiunea benefică a preparatelor pe bază de *Aloe* este de mult timp cunoscută şi recunoscută de clinicieni, experimentări farmacodinamice în acest sens nu au prea existat. În 1986, Parmar N. S. şi colaboratorii săi au comunicat rezultatele unor investigaţii întreprinse în scopul demonstrării unor astfel de efecte. Lucrînd atît cu *Aloe* obţinută din frunza de *Aloe vera*, cît şi cu exudatul mucilaginos, conţinînd mono şi poliholozide, tanin, enzime, steroli, acizi organici, saponozide şi vitamine, rezultat din zona internă a aceloraşi frunze, autorii n-au putut obţine, la animalele de experienţă, efecte antiulceroase gastrice sau duodenale, faţă de ulcerele induse experimental cu acid acetilosalicilic şi fenilbutazonă, rezerpină şi clorhidrat de cisteamină. Cu toate că rezultatele experienţei au fost negative, autorii recunosc că observaţiile clinice favorabile sînt prea numeroase pentru a putea fi infirmate.

Bibliografie

1. PARMAR N. S., TARIQ M., AL-YAHYA M. A., AGEEL A. M., AL-SAID M. S. — Fitoterapia 1986, 57 (5), 380.
2. WAGNER H. — Pharmazeutische Biologie-Drogen und ihre Inhaltsstoffe, G. Fischer Verlag Stuttgart 1985.

8.6. Sennae folium, fructus

Sub această denumire se înțeleg foliolele ce se recoltează de la mai multe specii de *Cassia*, din familia *Caesalpiniaceae*, toate fiind exotice. La noi, produsul este cunoscut sub denumirea de frunze de siminichie.

Cassia angustifolia Vahl, crește spontan în Peninsula Arabică și Somalia, dar este cultivată pe suprafețe mari, în provincia indiană Tinnevelly, de unde se exportă prin portul Tuticorin. Sortul comercial poartă denumirea de *Senna de Tinnevelly*.

Cassia senna L. (sin. *Cassia acutifolia*), originară din Sudan și Egiptul superior, se exportă, după recoltare și uscare, prin portul Alexandria, din care cauză mai poartă numele de *Senna de Alexandria, de Khartoum* sau *egipteană*.

O a treia specie, *Cassia obovata*, care furnizează *Senna de Siria sau italiană*, își întinde arealul din Senegal, peste Sudan, Egiptul superior și pînă în Italia.

Caractere macroscopice. Ca aspect, au forma unor frunze de talie mică, subțiri, ovale, dar sînt în realitate foliolele unor frunze penat compuse. Marginea este întreagă, sînt scurt pețiolate și asimetrice la bază. Nervurile secundare se anastomozează formînd două arcuri paralele cu marginile foliolei.

Sînt lungi de 2—3 cm și late de maximum 1 cm, au o culoare verde mată, uneori galben verzuie, un gust amar mucilaginos iar mirosul lipsește sau este slab, caracteristic.

Caractere microscopice. În secțiune transversală se poate observa o structură heterogen-asimetrică; palisada superioară este continuă, pe cînd cea inferioară se întrerupe în dreptul nervurii mediane. Fascicolul libero-lemnos este colateral avînd, în partea superioară și cea inferioară cîte o zonă masivă de periciclu sclerificat, întregul fascicol fiind înconjurat de cristale prismatice de oxalat de calciu (teacă cristaligenă). În zona epidermei inferioare, sub fascicolul libero-lemnos, se observă un colenchim angular. Pe cele două epiderme există un număr relativ redus de peri tectori.

Compoziție chimică. Principiile active sînt alcătuite din antraderivați în proporție de 2—4%. Componenții principali dotați cu activitate terapeutică sînt senidinele A, B, C și D. Senozidele A și B, care predomină cantitativ, sînt homodiantrone, în timp ce senozidele C și D sînt heterodiantrone. Toate patru componentele sînt glucozidate în pozițiile 8,8'. Diantrona senidol conține două centre de asimetrie identice din punct de vedere structural, ceea ce face posibilă existența stereoizomerilor. Senozidele A și C sînt formele (+), în timp ce în senozida B și D cele două centre de asimetrie deviază planul luminii polarizate cu aceeași intensitate, dar în sens contrar, încît se compensează, din acest motiv, ele reprezintă forma mezo. Pentru homodiantronele senidina A și B, cele două fragmente antronice constitutive sînt de reolantronă, în timp ce, senozidele C și D au la bază aloeemodolantrona și reolantrona (fig. 323).

Ca derivați secundari, foliolele mai conțin mono și diglicozide ale aloeemodolului și reolului, precum și formele antronice. *Cassia senna* conține, în plus, 6-hidroxi-musizin-glucozida, în timp ce în *C. angustifolia* s-a identificat tinevolin-glucozida. Conțin flavonozide ale kempferolului, izoramnetolului, glucide, ceară, mucilag, ulei volatil în cantități reduse, fitosteroli și o rezină încă puțin cercetată.

Acțiune și utilizări terapeutice. Datorită compușilor antrachinonici foliolele de *Senna* au acțiune laxativă și purgativă, doza eficientă fiind de 0,5—2 g. Se administrează sub formă de infuzie. Înainte vreme se credea că apariția colicilor, în unele cazuri, se datora conținutului în rezină, astăzi însă se știe că este vorba de o supradozare. Sub forma extractului sau a pulberii intră în compoziția preparatului *Pulvis Liquiritiae compositus*.

Sennae fructus. Produsul este constituit din fructele acelorași specii de *Cassia* de la care se recoltează și foliolele. Sînt niște păstăi plate, prezentînd ușoare proeminențe în dreptul regiunii centrale, care acoperă semințele foarte turtite. Fructele provenite de la *Cassia angustifolia* au forma literei D, avînd la o extremitate un mic vîrf, corespunzător stilului iar la cealaltă extremitate un pedicel scurt și subțire.

Foliculele de *Cassia acutifolia* sînt oblung arcuate, mai scurte și mai late decît primele. Partea lor ventrală este aproape rectilinie iar cealaltă, puternic arcuată. Ca dimensiuni, ele nu depășesc 6—7 cm lungime; culoarea este brună sau verde brună, mai închisă în dreptul semințelor. Gustul este mucilaginos și slab amar, apoi iute, mirosul, particular.

Conțin 1,3% antraderivați de compoziție asemănătoare cu cea descrisă pentru foliole. Față de acestea, conținutul în derivați de aloe-emodol este mai mic.

Se prescrie sub forma infuziei, mai rar a decoctului, ca laxativ blînd, mai ales la copii. Deoarece, ca toți derivații antrachinonici, principiile active trec în lapte, ele pot fi utilizate de către mamele care alăptează, pentru a produce sugarului o laxație blîndă. Din acest motiv, produsul poartă denumirea populară de foi de mamă și se folosește la obținerea siropului de *Ipecacuanha* compus.

Frunzele proaspete sînt foarte iritante pentru vezica urinară și uter, din care cauză nu se administrează decît după uscare.

Bibliografie

1. LEMLI J. — Fitoterapia, 1986, 57 (1), 33.
2. AL-YANGA M. A. — Fitoterapia 1986, 57 (3), 179.
3. PEDRETI M. — Chimica e farmacologia delle piante medicinali, Erboristeria Domani-libri, Milano, 1983, 46.
4. AKHTAR H. — Proceedings of Fourth Asian Symposium on Medicinal Plants and Spices, Bangkok, sept. 1980, UNESCO Spec. Publ., 1981.
5. CHATTERJEE S. K. — Proceedings of Fourth Asian Symposium on Medicinal Plants and Spices, Bangkok, sept. 1980, UNESCO Spec. Publ., 1981.
6. TIWARI R. D., SINGH J. — Planta Medica 1978, 34 (3), 319.
7. LEMLI J., CUVEELE J. — Planta Medica 1978, 34 (3), 311.
8. DUBLY P., GUPTA P. C. — Planta Medica, 1978, 38 (2), 165.

8.7. Rumicis radix

Sub această denumire se înțeleg rădăcinile și rizomii recoltați de la diverse specii de *Rumex*, ștevie, din familia *Polygonaceae*, ce cresc din abundență în flora spontană.

Rizomii și rădăcinile se prezintă sub formă de fragmente întregi sau tăiate, striate longitudinal dacă aparțin unei rădăcini și cu striuri fine, transversale, dacă este vorba de un rizom. Lungimea fragmentelor este de 10—15 cm, grosimea de 2—3 cm. Culoarea produsului este brun-roșietică la exterior, galbenă la interior, mai ales la produsul proaspăt. Gustul este ușor astringent și amar iar mirosul lipsește.

Unele specii de Rumex s-au folosit ca înlocuitor al reventului, datorită conținutului în antraderivați, glicozide sau diantrone ale reocrizolului, crizofanolului, reolului și emodolului, precum și agliconii respectivi. Mai conțin taninuri, flavonozide, glucide, și vitaminele C și K.

Sub denumirea „*Radix Rhei Monacorum*", produsul era utilizat din secolul al XVI-lea ca înlocuitor al reventului, concentrația în derivați antrachinonici atingînd pînă la 3%. În unele zone se folosește și astăzi în medicina populară, nu numai ca laxativ, ci mai ales ca antianemic, deoarece conține cantități importante de fier, sub forma sărurilor cu acizi organici.

Bibliografie

1. BABULKA P., NYIREDY SZ., VERZÁR—PETRI G. — Herba Hungarica 1982, 21 (2—3), 85.
2. BÉZANGER—BEAUQUESNE L., PINKAS M., TORCK M., TROTIN F. — Plantes médicinales des régions tempérées, Maloine S. A., Paris, 1980.
3. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. — Farmacognozie, vol. I, IMF București, 1979.

8.8. Hyperici herba

Produs constituit din vîrfurile înflorite ale speciei *Hypericum perforatum* L., din familia *Hypericaceae*, denumită popular sunătoare sau pojarniță.

Se recoltează somitățile de la exemplarele cu cît mai puține fructificații și cît mai multe flori, evitînd, pe cît posibil, partea lemnoasă a tulpinii. Se usucă pe cale naturală, în strat subțire și nu în buchete, cînd în interior, planta se încinge.

Florile sînt mari, galbene, pe tipul 5, cu petalele obtuze și cu puncte negre pe margini. Frunzele opuse, mici, eliptice, privite în transparență, lasă impresia unor mici și numeroase perforații, datorită glandelor cu ulei volatil, refringente.

Compoziție chimică. Conține 1% ulei volatil cu miros asemănător celui de conifere, mobil, de culoare galben verzuie, constituit din 2-metil-octan (16,4%), α-pinen (10,6%), alături de o multitudine de alți derivați terpenoidici.

Componentul activ principal îl constituie hipericina, de culoare roșie violet și care nu este dotată cu acțiune laxativ-purgativă. Din punct de vedere chimic, hipericina este naftodiantrona-dehidroemodolantronei, alături de aceasta, în materialul vegetal găsindu-se și derivatul său oxidat pseudohipericina ca și izomerii celor doi compuși, protohipericina și protopseudohipericina. Acestea provin, probabil, din emodolantronă prin intermediul emodolantranolului și dehidrodiantronei emodol-antronei, existente de asemenea în produs.

În produsul vegetal uscat, alături de derivații de tip hipericină există și 13—17% taninuri, precum și flavonozide, între care rutozida. Interesant este faptul că planta prezintă variații diurne în conținutul de hipericină, flavonozide și tanin. Se pare că atît conținutul în hipericină, cît și cel în flavonozide este cel mai scăzut în jurul orelor 11 (0,79%±±0,10 pentru hipericină și 1,71%±0,30 pentru rutozidă), valorile cele mai ridicate înregistrîndu-se în jurul orei 19 (1,44%±0,24 și respectiv 2,21%±0,35). Această constatare este deosebit de importantă pentru recoltatori, deoarece este probabil ca materialul vegetal prezentînd o compoziție chimică diferită dependent de momentul recoltării, acțiunea sa farmacodinamică să varieze, fiind mai puternică sau mai slabă.

O structură cu totul particulară o are hiperforina, izolată din *Hypericum perforatum* și care a dovedit a avea o acțiune antimicrobiană de bună calitate, mai ales față de bacteriile gram-pozitive. De asemeni, planta mai conține acizii cafeic și clorogenic iar în ultimii ani, din specii de *Hypericum* au fost extrase și o serie de xantone.

Acțiune și utilizări terapeutice. Se utilizează, sub formă de infuzie sau decoct drept coleretic și colagog iar ca macerat uleios (*Oleum Hyperici coctum* sau untul de sunătoare), este folosit, îndeosebi în medicina tradițională, ca cicatrizant, în tratamentul arsurilor iar intern, în tratamentul ulcerului gastric. Are calități antimicrobiene recunoscute iar hipericina, datorită unui efect fotodinamic, îi conferă proprietăți fotosensibilizatoare. Intră în compoziția CEAIULUI HEPATIC și a CEAIULUI GASTRIC NR. 2.

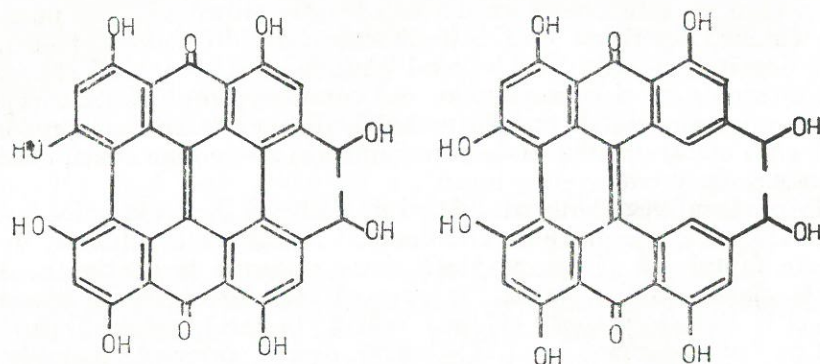
În ultimul deceniu, s-a pus în evidență acțiunea antidepresivă a hipericinei, mai eficientă în combaterea stărilor depresive la femei, datorate menopauzei sau premenopauzei.

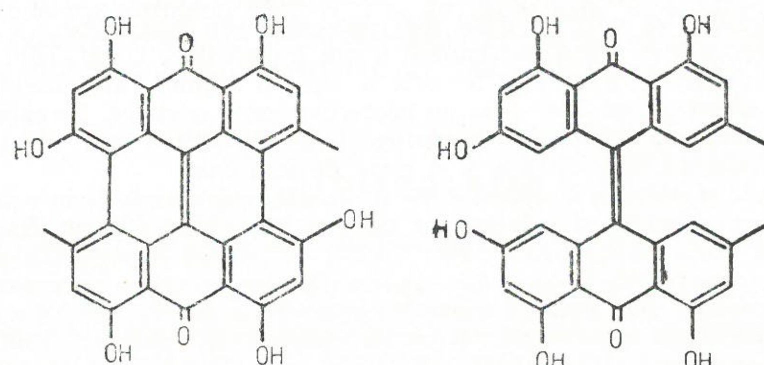
Bibliografie

1. SAKAR M. K., TAMER A. U., TOKUR S. — Fitoterapia, 1988, 59 (1), 49.
2. BARBAGALLE C., CHISARI G. — Fitoterapia, 1987, 58 (3), 175.
3. OKPANY S. N., WEISCHER M. L. — Arzneim. Forsch, 1987, 37 I, (1), 10.
4. EFREMOVA I. YA. — Rastit. resursi, 1985, 21 (4), 549.
5. MÜLDNER A., ZÖLLER M. — Arzneim. Forsch., 1984, 34 II, (8), 918.
6. HÄNSEL R. — Deutsche Apoth. Ztg., 1977, 117, 1672.

8.9. Chrysarobinum

Produsul este constituit din latexul ce se răzuie din fisurile longitudinale ale trunchiului arborelui *Andira araroba (Leguminosae)*, originar din Brazilia. Reprezintă un produs patologic, rezultat din modificarea conținutului țesutului lemnos.





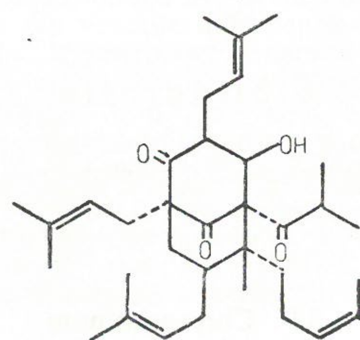


Fig. 327 — Structurile chimice ale compușilor din sunătoare

Se prezintă ca o pulbere microcristalină, portocaliu brună, inodoră, iritînd mucoasele. Este greu solubilă în apă, solubilă în benzen și cloroform.

Conține 50—70% crizarobină propriu-zisă și 15—30% apă. Prin purificare cu solvenți organici se obține crizarobina pură, formată dintr-un amestec de antrone și antranoli.

Avînd un conținut mare în forme reduse, posedă proprietăți puternic reducătoare. Din această cauză este un antiseptic puternic și iritant local. La atingere cu mucoasele produce o congestie puternică. Ingerarea provoacă leziuni renale. Sub formă de unguent este indicată în afecțiuni dermice ca antisporic, antimicotic, antiherpetic și în psoriazisiar, datorită acțiunii rubefiante se poate prescrie și ca antireumatic.

Bibliografie

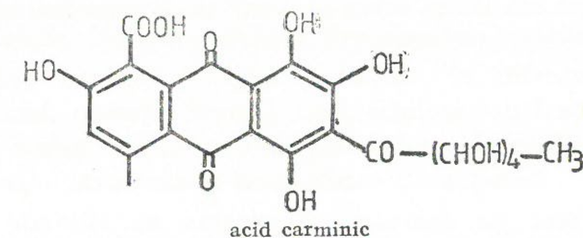
1. HÄNSEL R., HAAS H. — Therapie mit Phytopharmaka, Springer Verlag, Berlin, 1983.

8.10. Coccionella

Cîrmîzul sau coșenila sînt insectele femele fecundate aparținînd speciei *Dactylopius coccus* (sin. *Coccus cacti*), himenopteră originară din America Centrală și care trăiește pe specii de *Opuntia (Cactaceae)*. Se recoltează înainte de depunerea ouălor, cînd insectele se omoară cu vapori de apă și se usucă la soare sau în cuptoare, pe plăci metalice fierbinți.

Au aspectul unor corpi semisferici, cu fața dorsală convexă, avînd colorații de la cenușiu argintiu pînă la brun roșietic sau chiar negricioase, după temperatura la care s-a efectuat uscarea. Aduse în apă se umflă, lăsînd să se vadă 11 striuri transversale, corespunzătoare inelelor și trei perechi de picioare.

Conțin, în stare uscată, 9—10% acid carminic, un acid antrachinonic cu legătură glicozilică, ce se prezintă sub forma unor cristale de culoare roșie, solubile în hidroxizi alcalini. Sub forma lacului de aluminiu, acidul carminic este folosit în cosmetică, la fabricarea fardurilor, a rujurilor și pentru colorarea pastelor de dinți.



acid carminic

8.11. Rubia tinctorum

Roiba sau garanța este o plantă ierbacee, robustă, care poate ajunge pînă la 1 m lungime. Frunzele, verticilate cîte 4—6 sînt dispuse pe o tulpină în patru muchii. Florile mici, gălbui precum și perii drepți, orien-

taţi spre spate, caracterizează specia *Rubia tinctorum* L. *(Rubiaceae)* şi favorizează agăţarea plantei şi căţărarea ei pe diferite suporturi. Rădăcinile, de culoare roşie brună la exterior şi roşii în interior sînt subţiri şi conţin acid ruberitrinic, galiozină, rubiadin-primverozida şi rubiadin-glucozida precum şi agliconii alizarină, purpurina, pseudopurpurina, rubiadina, purpuroxantina, munjistina, chinizarina şi cristofina. Mai conţine fitosteroli, gliceride ale unor acizi graşi superiori, tanin.

Se foloseşte ca diuretic şi saluretic, iar extractul are proprietatea de a dizolva, dar şi de a preîntîmpina formarea calculilor renali de tip oxalat şi fosfat, probabil prin formarea unor chelaţi ai alizarinei cu ionii de calciu şi magneziu. Extractul favorizează tranzitul cristalelor şi a calculilor renali, prin spasmoliză şi mai ales prin transformarea suprafeţelor dure ale acestora, în suprafeţe netede, de tip gel.

Bibliografie

1. VIDAL–TESSIER A. M., DELAVEAU P., CHAMPION B. – Ann. pharm. franc., 44 (2), 117, 1986.
2. WASTENDORF J., VAHLENSIEK W. – Arzneim. Forsch., 31 (I), 40, 1981.
3. SCHILCHER H., LO L. G., KAAL M., WINKLER W. – Deutsche Apoth. Ztg., 117, 1206, 1977.

9. HETEROZIDE CARDIOTONICE

(Glicozide cardiotonice)

Heterozidele sau glicozidele cardiotonice constituie o grupă de substanţe de natură vegetală cu o structruă chimică asemănătoare, caracterizate ca lactone nesaturate sterolice cu o anumită configuraţie sterică. Aceste principii active denumite şi heterozide digitalice (deoarece au fost izolate prima dată din frunzele speciilor de *Digitalis*), sînt indicate în tratamentul insuficienţei cardiace, datorită acţiunii lor principale de creştere a forţei de contracţie a miocardului. Administrate în cantităţi mari sînt toxice, producînd moartea prin oprirea inimii în sistolă.

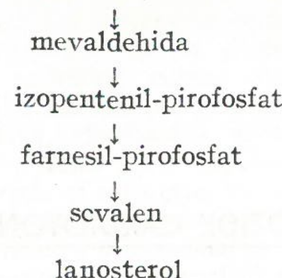
Acţiunea toxică a extractelor ce conţin aceste substanţe este cunoscută din cele mai vechi timpuri, fiind folosite de diferite popoare din ţările calde ca otrăvuri pentru săgeţi şi în judecăţi mistice.

Răspîndire. Heterozidele digitalice se găsesc numai în plantele superioare, într-un număr mare la dicotiledonate, în familiile *Scrophularaceae (Digitalis sp.)*, *Apocynaceae (Strophanthus sp., Acocanthera sp., Nerium oleander, Thevetia neriifolia, Apocynum cannabinum)*, *Asclepadaceae (Periploca sp., Marsdenia sp., Xysmalobium sp.,)*, *Ranunculaceae (Adonis vernalis, Helleborus sp.)*, *Cruciferae (Cheiranthus sp., Erysimum sp.)*, *Moraceae (Antiaris toxicaria)*, *Fabaceae (Coronilla sp.)*, *Celastraceae (Evonymus europaea)*, *Euphorbiaceae (Mallotus phillipinensis)*, *Tiliaceae (Corchorus sp.)*. La monocotiledonate se întîlnesc în unele specii din familia *Liliaceae (Convallaria majalis, Urginea maritima, Ornithogalum umbellatum)*.

Heterozidele cardiotonice sînt localizate în diferitele organe ale plantelor (rădăcini, scoarţe, frunze, flori, seminţe sau fructe). În aceaşi plantă sau în acelaşi organ se pot găsi heterozide cardiotonice diferite în ceea ce priveşte structura şi intensitatea de acţiune.

Compuşi sterolici cu acţiune cardiotonică au fost identificaţi în secreţia dermică a unor specii de *Bufo* (broaşte) şi în unii corali.

Biogeneza. Formarea heterozidelor cardiotonice se reduce, în esenţă la cea a nucleului sterolic, cu unele particularităţi pentru lactona laterală. Asupra formării nucleului sterolic în plantele superioare s-au dat detalii la capitolul biosinteza principiilor active (vezi I. 2. 14. 5)



Administrîndu-se acid acetic, acid mevalonic şi progresteronă marcate unor plantule tinere de *Digitalis lanata*, acestea au transformat substanţele administrate în glicozide cardiotonice radioactive. Analizîndu-se compuşii intermediari care se formau în timpul transformărilor biochimice a substanţelor injectate, a fost identificat un compus care la C_{17} conţine o catenă metil-cetonică (pregnenolonă C_{21}).

Prin cuplarea acesteia cu o moleculă de acid acetic se închide ciclul lactonei angelice. În felul acesta se poate explica transformarea progesteronei (care posedă o catenă metil-cetonică la C_{17}), în digitoxigenol.

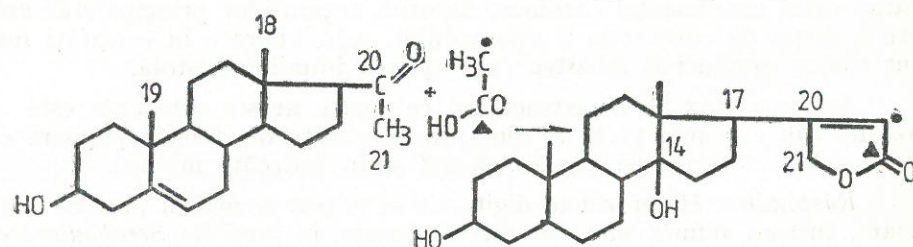


Fig. 328 — Formarea digitoxigenolului din pregnenolonă şi acid acetic+OH (v. fig. 149).

Structura chimică. În frunzele de digitală au fost descoperite numeroase substanţe chimice, mai mult sau mai puţin înrudite, din care cea mai mare parte sînt heterozide sterolice. Stabilirea structurii heterozidelor cardiotonice din frunzele de digitală a fost posibilă numai după aplicarea unor metode de stabilizare a principiilor active în plantă imediat după recoltare.

Perrot şi Goris au fost primii care au propus metoda de stabilizare a produselor vegetale cu ajutorul alcoolului fierbinte, după care Boshart a utilizat, cu aceleaşi rezultate, încălzirea imediat după recoltare la 50—60 °C pentru inactivarea enzimelor.

Metoda cea mai eficientă a fost cea folosită de Stoll şi Kreiss, care au precipitat direct enzimele, prin măcinarea plantei proaspete cu sulfat de amoniu cristalizat.

Metodele de stabilizare aplicate şi la alte produse vegetale cu principii cardiotonice decît frunzele de digitală, ca şi clarificarea şi conturarea studiilor în domeniul steroizilor, a condus la definitivarea lucrărilor în chimia heterozidelor cardiotonice. Astăzi putem afirma că o serie de detalii de structură, cel puţin în ce priveşte configuraţiile de bază, au fost definitiv stabilite.

Din punct de vedere structural, heterozidele cardiotonice sînt steroizi care au catena laterală modificată, sub forma unui ciclu γ-lactonic nesaturat în cazul heteroizilor digitalice şi sub forma δ-lactonei, dublu nesaturată, pentru glicozidele din *Scilla maritima*. S-a convenit că cilcul lactonic al primul grup de heterozide, (seria C_{23}), derivă de la angelica lactona, care se prezintă în două forme α- şi β, iar ciclul lactonic al celui de al doilea grup (seria C_{24}), de la α-pironă (nucleul cumalinic).

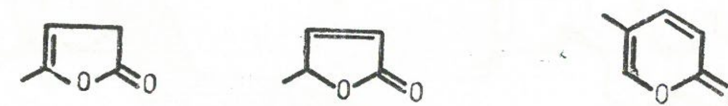


Fig. 329 — Tipuri de lactone

După natura lactonei nesaturate de la C_{17}, heterozidele cardiotonice se împart în cardenolidice, cu lactona neasturată pentaatomică, care sînt cele mai numeroase şi mai importante şi bufadienolidice, cu lactona nesaturată hexaatomică, mai puţin răspîndite.

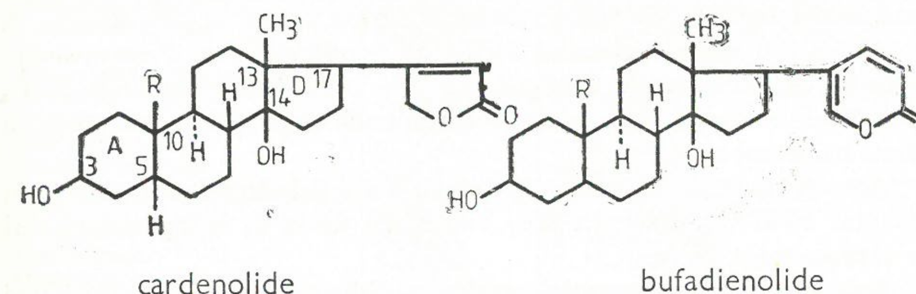


Fig. 330 — Clasificarea heterozidelor cardiotonice după natura lactonei nesaturate

Pe nucleul sterolic al agliconilor (genolilor sau geninelor) heterozidelor cardiotonice în afara lactonelor de la C_{17} sînt prezente constant două grupări alcoolice la C_3 şi C_{14}, un metil angular la C_{13}, un metil, o grupare formil sau o grupare hidroximetil la C_{10} (R).

Configuraţia sterică are un rol important în cazul acestor heterozide deoarece, în funcţie de aceasta, se pot produce modificări ale acţiunii farmacodinamice. Astfel, uzarina, o glicozidă din rădăcinile speciilor de *Gompho-*

carpus, Xysmalobium, deşi chimic este 5-allo-digitoxozidă, posedă o activitate cardiotoxică extrem de redusă, în comparaţie cu cea a digitoxozidei.

În primul rînd, pentru asigurarea activităţii cardiotonice, este necesar ca ciclurile nucleului sterolic să aibă următoarea orientare sterică, unul faţă de altul: A/B cis; B/C trans; C/D cis, cum sînt prezentate în structurile de mai jos. (Fig. 331).

Tot atît de importantă este şi orientarea spaţială a atomilor de hidrogen sau a diferitelor grupări grefate pe nucleul sterolic. Studiile fizicochimice efectuate au arătat că în cazul sterolilor naturali ciclurile ciclohexanice au, din punct de vedere termodinamic, o stabilitate mai mare în formă scaun.

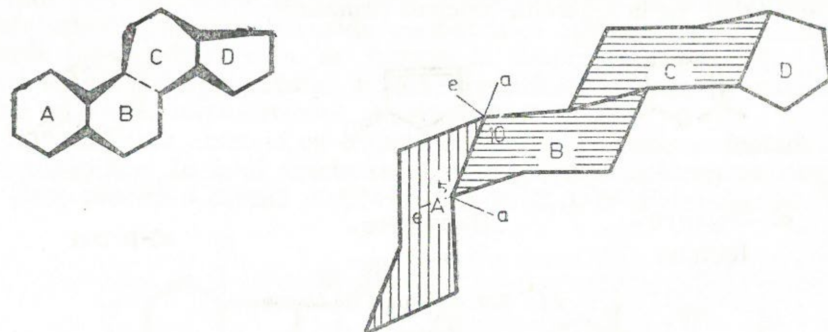


Fig. 331 — Stereoizomeria nucleului sterolic

Faţă de orientarea ciclului, substituienţii pot fi în poziţie axială (a) sau ecuatorială (e). În scrierea plană a ciclurilor hexagonale, se consideră constituienţii figuraţi deasupra planului hîrtiei ca avînd configuraţie β, pe cînd cei din spatele planului hîrtiei au configuraţie α. Pentru aceste heterozide este obligatorie configuraţia β în cazul hidrogenului de la C_5 şi a radicalului de la C_{10}, ceea ce corespunde orientării axiale conform configurării sterice.

Aceeaşi configuraţie sterică (β-axială) o are şi hidroxidul din C_3 ca şi hidroxidul de la C_{14}. Excepţie face hidroxidul de la C_3 al digoxigenolului care este orientat în α.

Sub aspectul configuraţiei sterice a substituenţilor, cazul cel mai general este cel al digitoxigenolului, cu orientare β a substituenţilor de la carbonii 3, 5, 10, 13, 14, şi 17.

Uneori, la carbonul 5, substituţia poate să fie în poziţie α ca la uzarigenol, la carbonul 11 la sarmentogenol sau la carbonul 14 la purpurinogenol.

Cea mai importantă funcţie pentru acţiunea farmacodinamică este actona nesaturată din catena laterală, grefată la C_{17} care este orientată în β.

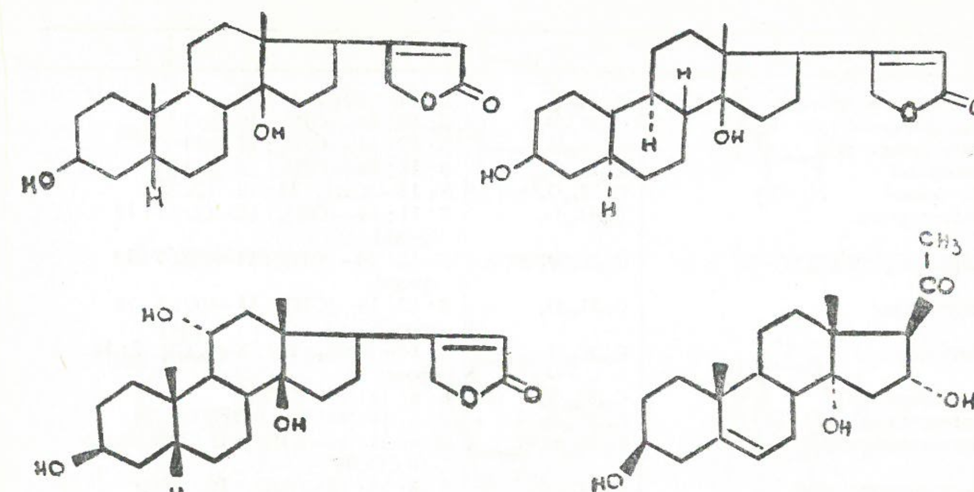


Fig. 332 — Agliconi (genoli, genine) cu substituenţi de configuraţie sterică diferită

În afara detaliilor structurale prezentate, pe nucleul sterolic mai pot apărea şi alte funcţii (alcoolice, esterificări etc.), ceea ce creează deosebirile dintre numeroşii (peste 90) compuşi cunoscuţi. Astfel de deosebiri sînt înscrise în tabelul 56.

TABELUL 56

Agliconi ai heterozidelor cardiotonice

Aglicon	Formulă	Substituenţi
1	2	3
Strofantigenol	$C_{23}H_{32}O_6$	3 : 5 : 14—$(OH)_3$: 10—CHO
Strofantigen-19-ol	$C_{23}H_{34}O_6$	3 : 5 : 14 : 19—$(OH)_4$
Acid strofantidinic	$C_{23}H_{32}O_7$	3 : 5 : 14—$(OH)_3$: 10—COOH
Periplogenol	$C_{23}H_{34}O_5$	3 : 5 : 14—$(OH)_3$
Xysmalogenol (5,6-anhidroperiplogenol)	$C_{23}H_{30}O_4$	3 : 14—$(OH)_2$: 5
Digoxigenol	$C_{23}H_{34}O_5$	3 : 12 : 14—$(OH)_3$
Digitoxigenol	$C_{23}H_{34}O_4$	3 : 14—$(OH)_2$
3-epi-Digitoxigenol	$C_{23}H_{34}O_4$	3 : 14—$(OH)_2$
Cannogenol (19-oxo-digitoxigenol)	$C_{23}H_{32}O_5$	3 : 14—$(OH)_2$: 10—CHO
Gitoxigenol	$C_{23}H_{34}O_5$	3 : 14 : 16—$(OH)_3$
Gitaloxigenol	$C_{24}H_{24}O_6$	3 : 14—$(OH)_2$: 16—O—CHO
Oleandrigenol (gitoxigenol-16--acetat)	$C_{25}H_{36}O_6$	3 : 14—$(OH)_2$: 16—O—Ac
Adinerigenol	$C_{23}H_{32}O_4$	3 : 16—$(OH)_2$: 8(14) : 10—COOH
Neriantigenol	$C_{23}H_{32}O_4$	3 : 16—$(OH)_2$: 14
Adonitoxigenol (19-oxogitoxigenol)	$C_{23}H_{32}O_6$	3 : 14 : 16—$(OH)_3$: 10—CHO
Uzarigenol	$C_{23}H_{34}O_4$	3 : 14—$(OH)_2$: A/B trans
Urezigenol (3-epi-Uzarigenol)	$C_{23}H_{34}O_4$	3 : 14—$(OH)_2$: A/B trans
Corotoxigenol (19-oxouzarigenol)	$C_{23}H_{32}O_5$	3 : 14—$(OH)_2$
3-epi-Corotoxigenol	$C_{23}H_{32}O_5$	3 : 14—$(OH)_2$
Coroglaucigenol (uzarigen-19-ol)	$C_{23}H_{34}O_5$	3 : 14 : 19—$(OH)_3$
Sarmentogenol	$C_{23}H_{34}O_5$	3 : 11 : 14—$(OH)_3$
11-epi-Sarmentogenol	$C_{23}H_{34}O_5$	3 : 11 : 14—$(OH)_3$

1	2	3
11-Dehidrosarmentogenol	$C_{23}H_{32}O_5$	3 : 14–$(OH)_2$: 11–CO
Sarmutogenol	$C_{23}H_{32}O_6$	3 : 12 : 14–$(OH)_3$: 11–CO
Candogenol	$C_{23}H_{32}O_6$	3 : 12 : 14–$(OH)_3$: 11–CO
Sinogenol	$C_{23}H_{32}O_6$	3 : 11 : 14–$(OH)_3$: 12–CO
Decogenol	$C_{23}H_{30}O_6$	3 : 14–$(OH)_2$: 11 : 12–$(CO)_2$
Sarverogenol	$C_{23}H_{30}O_7$	3 : 11 : 14–$(OH)_3$: 12–CO : 7 : 15 epoxid
Leptogenol	$C_{23}H_{30}O_7$	3 : 12 : 14–$(OH)_3$: 11–CO : 7 : 15 epoxid
Inertogenol	$C_{23}H_{30}O_7$	3 : 12 : 14–$(OH)_3$: 11–CO : 7 : 15 epoxid
Chryseogenol	$C_{23}H_{28}O_7$	3 : 14–$(OH)_2$: 11 : 12–$(CO)_2$: 7 : 15 epoxid
Bipindogenol	$C_{23}H_{34}O_6$	3 : 5 : 11 : 14–$(OH)_4$
Sarmentologenol	$C_{23}H_{34}O_7$	3 : 5 : 11 : 14 : 19–$(OH)_5$
Sarmentosigenol E	$C_{23}H_{30}O_7$	3 : 5 : 11 : 14–$(OH)_4$: 19 : 11-lactonă--10-COOH
Sarmentosigenol A	$C_{23}H_{32}O_7$	3 : 5 : 11 : 14–$(OH)_4$: 10–CHO
Antiarigenol	$C_{23}H_{32}O_7$	3 : 5 : 12 : 14–$(OH)_4$: 10–CHO
Antiarigen-19-ol	$C_{23}H_{34}O_7$	3 : 5 : 12 : 14 : 19–$(OH)_5$
Acovenosigenol	$C_{23}H_{34}O_5$	1 : 3 : 14–$(OH)_3$
Tanghinigenol	$C_{23}H_{32}O_5$	3 : 14–$(OH)_2$: 7 : 15 epoxid
Ouabaigenol	$C_{23}H_{34}O_8$	1 : 3 : 5 : 11 : 14 : 19–$(OH)_6$

(după C. W. Shoppee, 1964)

O serie de deosebiri între glicozidele cardiotonice pot să apară şi din cauza glicozidării cu oze diferite. Glicozidarea se face de regulă la hidroxilul din poziţia 3. Hidroxilul de la C_3 poate fi înlocuit cu o grupare amină fără să fie influenţată acţiunea. Catena glucidică sau gliconul poate avea o alcătuire foarte diferită. Poate fi format din una pînă la patru molecule de oze şi care, la rîndul lor, pot fi oze frecvent întîlnite în regnul vegetal, sau oze specifice, care sînt prezente numai în componenţa unor anumite heterozide cardiotonice. Dintre ozele obişnuite menţionăm α-D- şi β-D-glucoza, L-ramnoza, arabinoza etc.

Ozele specifice pot fi 6-desoxihexoze sau 2,6-desoxihexoze.

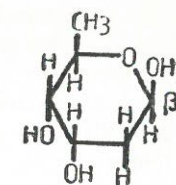
Ozele, la rîndul lor, pot fi asociate în di-, tri- sau tetraholozide, din care unele pot fi particulare grupelor de heterozide cardiotonice. Dintre cele mai cunoscute menţionăm: *scilabioza* = β-glucoză + ramnoză, *strofantobioza* = cimaroză + β-glucoză, *digilanidobioza* = digitoxoză + β-glucoză, *strofantotrioza* = cimaroza + β-glucoza + α-glucoză.

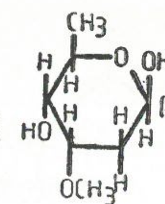
Majoritatea heterozidelor cardiotonice au o configuraţie β-glicozidică datorită prezenţei β-glucozei în zona terminală a catenei glucidice, excepţie făcînd k-strofantozida γ de configuraţie α-glicozidică.

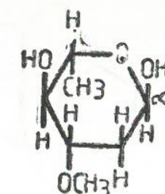
Clasificarea compuşilor cardiotonici rezultă din deosebirile lor structurale.

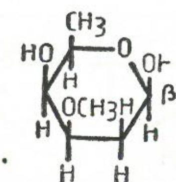
1. *Cardenolide* — cu lactona pentaatomică, denumite şi cardiotonice de ordinul I deoarece sînt cele mai răspîndite şi cele mai importante din punct de vedere terapeutic.

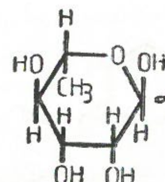
2. *Bufadienolide* — cu lactona hexaatomică, denumite şi cardiotonice de ordinul II, sînt mai puţin răspîndite (*Scilla* şi *Helleborus*).

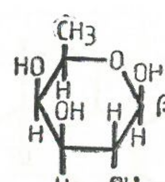


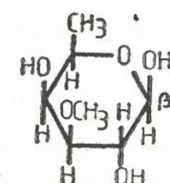












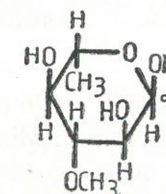


Fig. 333 — Oze specifice heterozidelor cadiotonice

Uneori tot în această grupă sînt incluse şi unele substanţe neheterozidice, cu o structură asemănătoare genolilor cardiotonici, care au fost izolate din pielea unor broaşte. Sub denumirea de broaşte rîioase se înţeleg speciile *Bufo gargarizans*, *B. marinus*, *B. arenarium* şi *B. paraenemis* cunoscute în China, Japonia, America de Sud şi *B. vulgaris* comună în Europa, care sînt utilizate în unele ţări în medicina tradiţională.

În pielea acestor broaşte se găsesc glande ce conţin substanţe toxice denumite în general bufotoxine, şi care au structură bufadienolidică.

3. Bufotoxine. Nu au o structură glicozidică, prin lipsa catenei glucidice de la hidroxilul carbonului 3, în schimb hidroxilul de la C_{14} este esterificat cu o catenă peptidică şi anume un dipeptid format din acid suberic şi arginină.

Prin hidroliza acestui ester este pus în libertate restul steroidic echivalent unui aglicon cardiotonic, denumit în acest caz bufotalină.

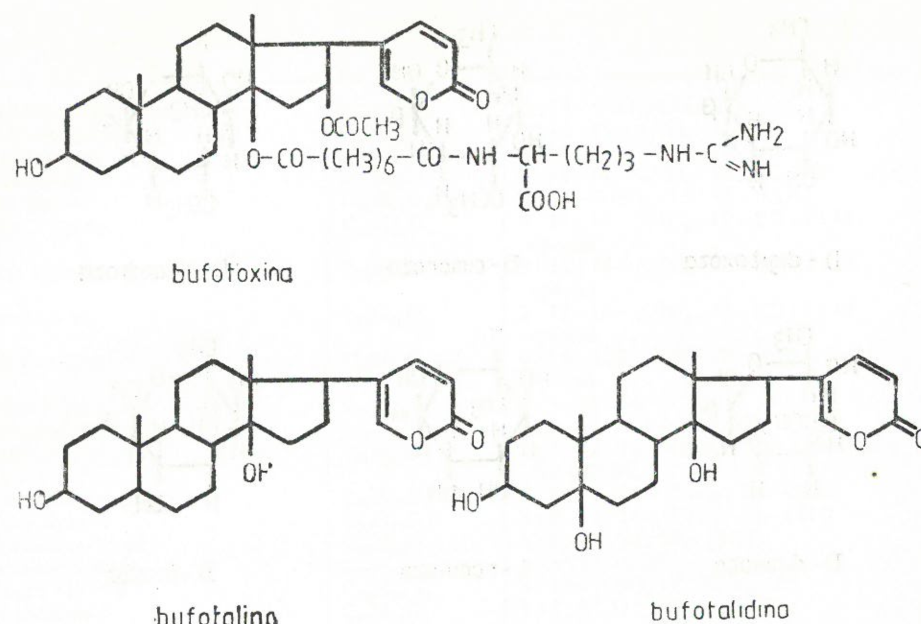


Fig. 334 — Bufotoxina; agliconi ai bufotoxinelor

Printre alţi derivaţi bufotoxinici mai amintim bufalina, omologul cumalinic al digitoxigenolului din *B. gargarizans*, *bufotalidina* din *B. vulgaris*, identică cu helebrigenolul, ca şi bufogenina B, cinobufotalina, resibufogenina, gamabufotalina.

Prepararea. La prepararea heterozidelor cardiotonice, sub formă de total glicozidic, se aplică principiile generale de extracţie ale substanţelor glicozidice. În acest caz, materialul vegetal trebuie stabilizat imediat după recoltare pentru inactivarea enzimelor care acţionează hidrolitic asupra heterozidelor cardiotonice reducînd astfel solubilitatea în apă a acestora şi, implicit, activitatea farmacodinamică.

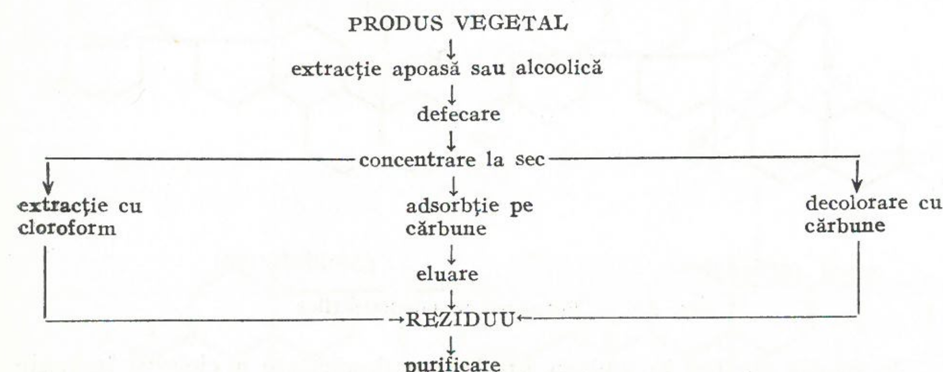
Stabilizarea se realizează, în general, fie prin încălzirea în atmosferă de vapori de alcool, fie prin uscare după un anumit regim termic.

Extracţia materialului vegetal, pulverizat, se poate face cu apă sau alcool, după natura porduslui. Extractul concentrat se defecă cu acetat sau hidroxid de plumb, se îndepărtează excesul de plumb şi se concentrează la sec.

Reziduul obţinut se reia cu cloroform, se adsoarbe pe cărbune activat, care apoi se eluează cu un solvent apropiat sau se dizolvă în alcool, se decolorează cu cărbune şi apoi se supune purificării prin recristalizări repetate din diferiţi solvenţi conform schemei de la pag. 565.

Proprietăţi fizice. Heterozidele cardiotonice sînt substanţe solide, incolore, amorfe, mai rar cristalizate. În general, au un gust amar datorită lactonei nesaturate din molecula lor.

Sînt solubile în apă, alcool, acetat de etil, cloroform şi eter, în funcţie de lungimea catenei glucidice.



Caracterul lipofil al compuşilor sterolici predomină şi în cazul heterozidelor secundare (cu o catenă glucidică redusă).

Agliconii sînt substanţe solide, cristalizate, insolubile în apă, solubile în alcool şi solvenţi organici nepolari.

Heterozidele şi agliconii lor sînt substanţe optic active.

Proprietăţi chimice. Caracterele chimice ale heterozidelor cardiotonice rezultă din natura nucleului, a funcţiilor grefate pe acesta şi a catenei glucidice. Ele pot fi hidrolizate de către enzime sau în mediu acid.

Prin hidroliza enzimatică cu ajutorul enzimelor specifice legăturilor α şi β se scurtează trepatat catena glucidică, rezultînd heterozide secundare, în timp ce prin hidroliza acidă se desface legătura dintre aglicon şi lanţul glucidic.

S-a constatat că dacă catena glucidică se leagă de aglicon printr-o 2,6-desoxihexoză (dezoximetilpentoză), hidroliza acidă este foarte uşor de realizat; în cazul în care această legătură se face printr-o altă oză, hidroliza este posibilă numai în condiţii energice, ce pot produce modificări structurale cu repercusiuni în acţiunea cardiotonică.

Acţiunea farmacodinamică se datoreşte agliconului, partea glucidică fiind lipsită de proprietăţi cardiotonice, asigurînd în schimb solubilitatea heterozidei ceea ce face posibilă tracerea acesteia prin membrana celulară, fixarea de proteinele plasmatice şi manifestarea acţiunii asupra miocardului.

După cum s-a arătat, lactona nesaturată de la C_{17} este indispensabilă manifestării acţiunii cardiotonice. Prin saturarea dublei legături sau deschiderea ciclului lactonic, se obţin produşi fără activitate terapeutică (izoderivaţi).

Un rol în determinarea acţiunii farmacodinamice s-a atribuit şi hidroxilului de la C_{14}; recent însă au fost izolaţi unii genoli activi care au în structura lor o grupare 14-15-β epoxidică, funcţie care însă nu modifică legătura cis a ciclurilor C/D datorită orientării în β.

Trebuie menţionat că structura heterozidelor cardiotonice este destul de labilă. Astfel, dacă la C_{10} se află în locul metilului angular o funcţie aldehidică, în prezenţa acidului clorhidric concentrat se produce o închidere de ciclu cu ajutorul hidroxilului de la C_{14}, rezultînd un pseudoderivat. (Fig. 335).

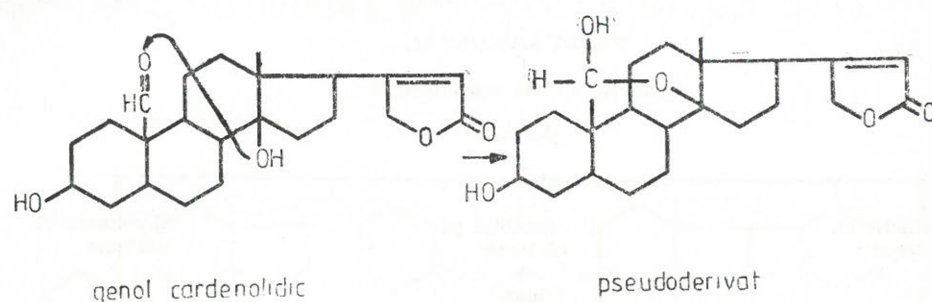


Fig. 335 — **Formarea pseudoderivaţilor**

În mediu alcalin, în schimb, are loc o deschidere a ciclului lactonic urmată de o reînchidere dar după un alt mecanism, ceea ce conduce, de data aceasta, la formarea unui izoderivat cu structură cardenolidică.

Reînchiderea este favorizată, bine înţeles, de mediul acid atunci cînd, în urma deschiderii lactonei, apare o funcţie aldehidică ce poate intra în combinaţie cu hidroxidul de la C_{14}. Această suită de reacţii este redată în schema din fig. 336.

Tot în mediu de acizi concentraţi hidroxidul de la C_{14} poate fi eliminat sub forma unei molecule de apă, ceeace introduce o dublă legătură în ciclul C sau D.

Atît pseudoderivaţii cît şi izoderivaţii îşi pierd din proprietăţile lor farmacodinamice, ceea ce oferă date importante pentru măsurile care trebuie luate la prelucrarea produselor vegetale sau extracţia substanţelor cardiotonice ca atare.

Reacţii de identificare. Heterozidele cardiotonice prezintă o serie de reacţii de culoare specifice, care permit identificarea celor trei componente structurale din molecula lor :

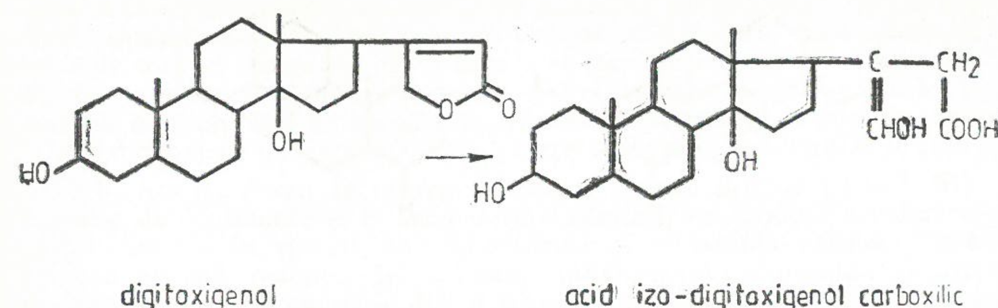
— nucleul sterolic şi funcţiile grefate pe el ;
— lactona nesaturată ;
— partea glucidică.

1. *Reacţii atribuite nucleului sterolic*

a. *Reacţia Liebermann* este o reacţie generală pentru substanţele sterolice care constă din suprapunerea unei soluţii cloroformice de heterozide digitalice ce conţine şi anhidridă acetică, peste un strat de acid sulfuric concentrat. La limita de separare a celor două lichide apare un inel brun sau roşietic ; în timp, stratul superior se colorează în verde.

Coloraţia verde se datoreşte acţiunii deshidratante a acidului sulfuric asupra nucleului sterolic, ceea ce justifică apariţia de duble legături conjugate cu funcţie cromogenă (fig. 337).

Frecvent, în literatura de specialitate, reacţia descrisă mai sus este denumită Liebermann-Burchard.



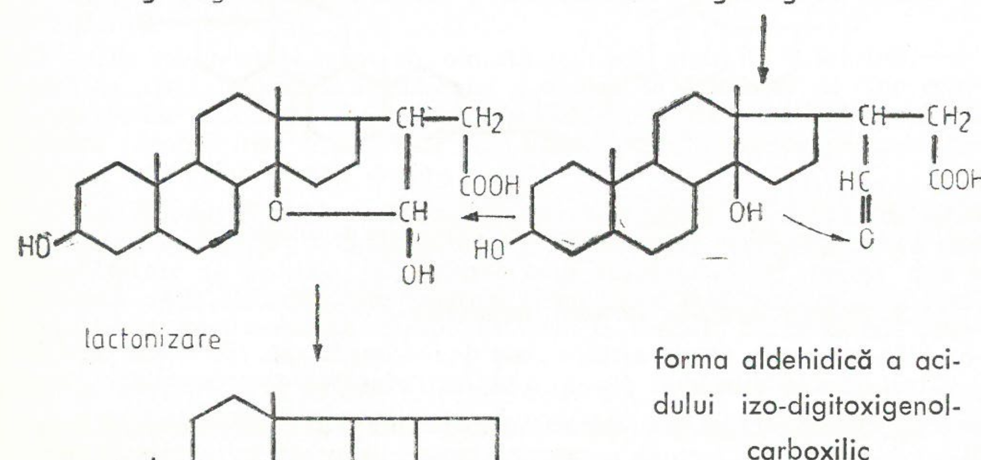


Fig. 336 — Schema formării izodigitoxigenolului

b. *Reacţia Frérejaques,* are loc la tratarea unei soluţii alcoolice alcaline de principiu activ cu 1,3-dinitro-naftalină sau cu m-dinitro-benzen (reacţia Raymond-Marthoud), dar şi cu acid 3,5-dinitro-benzoic (reacţia Kedde), cînd apare o coloraţie roşie.

c. *Reacţia Rosenheim* pune în evidenţă prezenţa dublei legături din ciclul A sau B (scilarenul A). La dizolvarea principiului cardiotonic într-o soluţie concentrată de acid tricloracetic are loc un viraj de la roşu la albastru.

d. *Reacţia Tattje.* În prezenţa unui amestec de acid sulfuric şi fosforic concentrat ce conţine urme de clorură ferică, genolii, sau amestecurile de genoli, dau o coloraţie roşie. Această reacţie este utilizată mai ales pentru dozarea gitoxigenolului în prezenţa digitoxigenolului, faţă de care este mai sensibil de aproximativ 80 de ori.

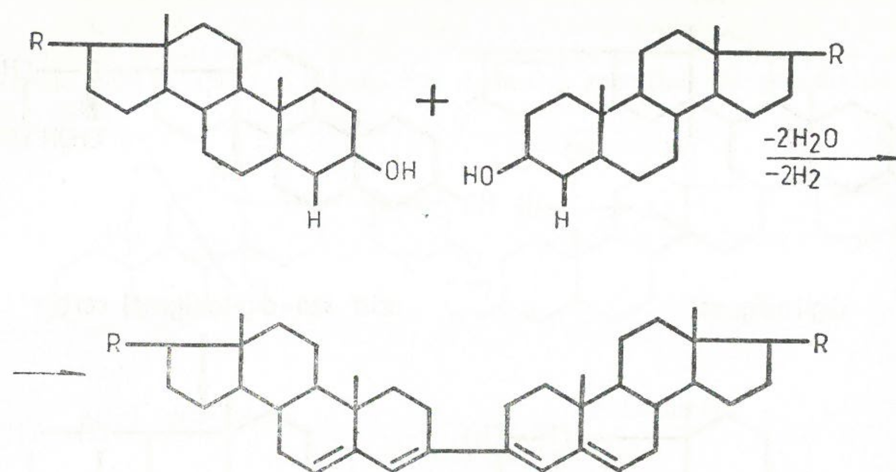


Fig. 337 — Modul de formare a compusului de culoare verde

2. *Reacţii atribuite lactonei nesaturate*

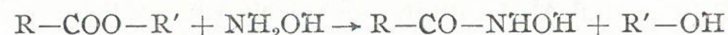
În acest caz, tipul reacţiilor este de oxidoreducere, deoarece dublele legături din ciclul lactonic posedă o putere reducătoare apreciabilă.

a. *Reacţia Legal*, este dată numai de compuşii cardiotonici cardenolidici ce conţin o γ-lactonă nesaturată şi se efectuează în soluţie de piridină, în mediu alcalin. La adăugarea unei soluţii 0,3% de nitroprusiat de sodiu apare o coloraţie roşie.

b. *Reacţia Baljet*. Heterozidele cardiotonice care dau reacţia Legal pozitivă, reduc în mediu alcalin acidul picric la acid picramic, de culoare roşie portocalie.

c. *Reacţia Rocques*. În mediu de acid fosforic 80%, heterozidele care posedă în catena laterală o δ-lactonă, dau o suită de culori ce virează, progresiv, de la galben la roşu (specifică pentru bufadienolide).

d. *Reacţia Vincent* este o aplicare la heterozidele cardiotonice a reacţiei dintre acizii hidroxamici şi clorura ferică. Efectuată în mediu alcalin se produce mai întîi desfacerea lactonei iar gruparea carboxil rezultată reacţionează cu hidroxil-amina, conform reacţiei:



$$R-COO-R' + NH_2OH \rightarrow R-CO-NHOH + R'-OH$$

Cu clorura ferică compusul rezultat dă o coloraţie roşie.

3. *Reacţii atribuite gliconului*

a. *Reacţia Keller-Kiliani*, este specifică desoxi-ozelor, deci heterozidelor care conţin în lanţul lor glucidic digitoxoză, cimaroză, oleandroză, sarmentoză. Pentru efectuare se prepară mai întîi un decoct apos din produsul vegetal, se defecă cu un amestec de eter-alcool şi se epuizează cu cloroform. Stratul cloroformic, separat, se evaporă la sec, reziduul se dizolvă în cîţiva mililitri de acid acetic glacial ce conţine urme de clorură ferică şi apoi se suprapune peste un stat de acid sulfuric concentrat. La zona de contact dintre cele două lichide se formează un inel roşu-brun iar stratul superior se colorează în verde. Astfel decurge reacţia pentru heterozidele cardiotonice din speciile de *Digitalis, Apocynum, Adonis*, pe cînd la cele din speciile de *Nerium* sau *Scilla* stratul superior se colorează în roşu.

b. *Reacţia Pesez*. În prezenţa acidului fosforic siropos (D = 1, 61), în timp de 15 minute şi la temperatura camerei, se produce o coloraţie galben intens, în special cu digitoxozida şi gitoxozida. Genolii însă nu dau această reacţie. În schimb, gitoxigenolul, gitoxozida şi alţi derivaţi de gitoxigenol au în UV o fluorescenţă verde-albastră, datorită reacţiei de anhidrizare.

Din cele relatate reiese că coloraţia galbenă, amintită la început, este dată de partea glucidică a moleculei şi anume de desoxioze, pe cînd coloraţia verde este dată de aglicon. Ambele tipuri de reacţii sînt utilizate pentru identificarea unor astfel de glicozide cardiotonice pe cromatograme, sau chiar pentru dozare.

c. *Reacţia Bial*. Această reacţie se efectuează în mediu de acid clorhidric concentrat, condiţii în care pentozele din catena glucidică sînt deshidratate şi ciclizate la furfurol care reacţionînd cu orcina dau o coloraţie roşie. Reacţia este pozitivă şi cu unele metilpentoze, deşi ramnoza dă cu greu coloraţia corespunzătoare. În schimb, 2-desoxiozele (digitoxoza, cimaroza) dau reacţia ca şi pentozele cu toate că gruparea hidroxilică din poziţia 2, necesară reacţiei, lipseşte la aceste substanţe.

d. *Reacţia cu xanthidrol* este foarte des utilizată îndeosebi pentru identificarea spoturilor pe cromatograme.

Reacţia este dată şi de 2-desoxioze ca digitoxoza, cimaroza, oleandroza care, cu soluţia acetică de xanthidrol, dau la cald o coloraţie roşie, stabilă.

Analiza cromatografică pe strat subţire (CCS) a heterozidelor cardiotonice

Prepararea extractului: 1 g produs pulverizat se fierbe la reflux cu un amestec de 20 ml alcool 50% şi 10 ml soluţie acetat de plumb 10%, timp de 15 minute. Extractul răcit se filtrează, după care se agită de trei ori, cu cîte 15 ml diclormetan sau cloroform. Se separă diclormetanul sau cloroformul şi se deshidratează pe sulfat de sodiu anhidru după care se concentrează la sec. Reziduul se dizolvă în 1 ml diclormetan-etanol sau cloroform-metanol (1 : 1).

Produsele care conţin substanţe grase (ex. seminţele de strofant) sînt în prealabil degresate, după care se extrag cu alcool la cald.

La start se aduce 30—50 µl extract (proba de analizat).

Soluţii de referinţă: în 2 ml metanol se dizolvă separat cîte 5 mg de digoxozidă (digoxină), lanatozidă A, B şi C, purpureaglicozida A, oleandrină, g- şi k-strofantozida etc. Pentru gitoxozidă se utilizează 10 mg + + 0,1 ml piridină + 2 ml metanol, iar pentru convalatoxozidă se dizolvă 30 mg în etanol 80% la cald pe baia de apă.

Se aduc la start 20 µl din soluţiile de referinţă.

Adsorbant: Silicagel G Merck, silicagel 60 F_{254} plăci Merck.

Sisteme de solvenţi: 1. acetat de etil-metanol-apă (75 : 10 : 7) ; 2. cloroform-metanol-apă (64 : 35 : 10).

Revelare: UV_{365} — fluorescenţă pentru cardenolide

Reactivi:

a) Kedde (0,15 g 3,5-dinitrobenzen se dizolvă în amestec de 5 ml metanol şi 5 ml soluţie de NaOH 2M). Prin pulverizare spoturile se colorează în albastru-violet sau violet (viz.).

b) triclorură de stibiu (20% în cloroform). Se pulverizează plăcile cu 10 ml, se încălzesc 6 minute la 100 °C şi se examinează la $UV_{365\ nm}$ (fluorescenţe de culori diferite).

c) cloramină-acid tricloracetic (amestec de 10 ml soluţie de cloramină T 10% cu 40 ml soluţie etanolică de acid tricloracetic 25%). După pulverizare (cu 10 ml reactiv) plăcile se încălzesc 10 minute la 100 °C şi se examinează la $UV_{365\ nm}$ (fluorescenţe de culori diferite).

d) acid sulfuric concentrat 50% în etanol. Plăcile se pulverizează cu 5 ml, se încălzeşte 3—4 min la 100 °C, se examinează la $UV_{365\ nm}$.

TABELUL 57

Rezultatele Cromatografierii în sistemul de solvenţi: acetat de etil-metanol-apă

Denumirea produsului	Principii active	Rf, cca.	Reactivi	Culoare	
				viz.	$UV_{365\ nm}$
Digitalis purpureae folium	purpureaglicozida A purpureaglicozida B	0,2—0,25	a	albastru-violet	
			b	violet	albastru luminos
	digitoxozida (digitoxina)	0,68	a	violet	—
			b	violet	albastru
	gitoxozida (gitoxina)	0,55	a	violet	—
			b	violet	albastru
Digitalis lanatae folium	lanatozida A	0,34	a	violet	—
			b	violet	albastru
	lanatozida B	0,30	a, b	violet	albastru luminos
	lanatozida C	0,28	a, b	violet	albastru luminos
	digoxozida (digoxina)	0,5	a	roşu-violet	—
			b	violet	albastru luminos
			c	—	albastru luminos

Denumirea produsului	Principii active	Rf, cca.	Reactivi	Culoare	
				viz.	$UV_{365\ nm}$
Strophanthi kombé semen	k-strofantozida (k-strofantina)	0,04	a	violet	—
			b	—	galben luminos
			c	—	galben
	k-strofantozida-β (k-strofantina-β)	0,2	a	violet	—
			b	—	galben
			c		albastru-verzui
	cimarozida (cimarina)	0,56—0,6	a	violet	—
			b		albastru-verzui
			c		galben portocaliu
	cimarol	0,6	a	violet	—
			d		albastru-verzui
Eryzimi herba	erizimozida	0,2	a	violet	—
			b	—	galben
Strophanthi grati semen	g-strofantozida (g-strofantina)	0,1	a	violet	—
			b	—	galben
			c	—	albastru-verzui
Convallariae herba	convalatoxozida (convalatoxina)	0,35	a	violet	—
			b	—	galben brun
Nerii folium	oleandrozida (oleandrina)	0,9	a	violet	—
			b	—	albastru luminos
	glucoziloleandrina	0,1	d	roşu	—
			c	—	albastru luminos
	nerigozida glucozilnerigozida	0,7	d	roşu	—
		0,4	c		albastru-verzui
	odorozida A odorozida B	0,8	d	roşu-brun	—
		0,55	c	—	albastru
Uzarae radix	uzarozida uzarigenol	0,1 0,85	a, b	violet	galben
Scillae bulbus	proscilarigenol A scilaren A glucoscilaren A	0,65 0,4 0,2	b	violet	galben luminos
Hellebori radix	helebrozida (helebrina)	0,1	b	violet	galben

Dozarea. Pentru determinarea cantitativă a heterozidelor cardiotonice a fost elaborat un mare număr de metode, ţinînd cont de importanţa terapeutică deosebită a acestor principii active ca şi de varietatea materialului cu care se operează. Din acest punct de vedere, al caracterului lor, metodele se pot clasifica în metode fizice, fizico-chimice şi biologice.

Ca metodă fizică menţionăm dozările gravimetrice care sînt puţin utilizate, datorită manipulărilor laborioase, fragilităţii moleculelor şi posibilităţilor multiple de eroare.

Cel mai des folosite sînt metodele fizico-chimice, îndeosebi cele colorimetrice, fotocolorimetrice şi spectrofotometrice.

Pentru obţinerea coloraţiei care se va supune măsurării se folosesc reacţiile Liebermann—Burchard, Keller—Kiliani, Legal, Baljet, Fréréjaques, Pesez etc.

Foarte des utilizate în ultimii ani sînt metodele cromatografice, p- hîrtie sau pe strat subţire, în sistem ascendent sau descendent, cu amestecuri diferite de solvenţi, funcţie de caracterele materialului supus dozării. Tratarea cromatogramelor se poate face direct prin citirea densitometrică a acestora sau prin planimetrare (mai puţin indicat), sau, în sfîrşit, se interpretează fluorometric cromatogramele, prin utilizarea unui monocromator special şi obţinerea unor spectre de fluorescenţă care se înregistrează pe o placă fotografică.

Pentru citirea densitometrică se tratează cromatogramele cu reactiv aminet care are la bază triclorură de stibiu.

Conform altor procedee se marchează spoturile în lumină UV, se decupează, se extrag cu un solvent şi se tratează cu reactiv Baljet, după care se fotometrează. F. R. IX prevede metoda descrisă mai sus la cromatografia în strat subţire.

Pentru a fi posibilă fotometrarea este necesar ca slouţiile obţinute în final, şi care conţin principiile digitalice, să fie cît se poate de pure, altfel nuanţele obţinute nu mai corespund filtrelor de culoare ce se întrebuinţează la măsurarea densităţii optice sau a extincţiei. În acest scop, procedeu de extracţie şi solvenţii respectivi sînt metodic aleşi iar operaţiile conduse cu mare grijă.

Avînd în vedere labilitatea acestor compuşi ca şi prezenţa enzimelor hidrolizante în materialul vegetal, glicozidele primare se pot scinda încă din primele faze ale operaţiilor de extracţie.

Prin aplicarea metodelor fizico-chimice de dozare se pot obţine rezultate destul de precise asupra cantităţii de fitocomplex steroidic din materialul vegetal, fără însă să se poată concluziona asupra calităţii farmacodinamice a produsului dozat.

Să admitem că la determinarea cantitativă a acestor compuşi se foloseşte o reacţie de culoare dată de ozele catenei glucidice, care este precisă, dar insuficientă pentru a trage concluzii asupra stereoizomeriei nucleului sterolic sau a integrităţii lactonei nesaturate, care sînt determinante în manifestarea acţiunii cardiotonice.

Din aceste motive, este bine ca determinările fizico-chimice să fie dublate de determinări biologice.

Dozarea biologică se bazează pe proprietatea heterozidelor cardiotonice de a produce moartea prin oprirea inimii în sistolă. Această dozare se face în raport cu etalonul internaţional, care este o pulvere din frunzele de *Digitalis purpurea* cu cca. 3% umiditate, păstrată în fiole brune, într-o atmosferă de gaz inert. Rezultatul se exprimă în unităţi internaţionale (toxice). Unitatea toxică internaţională reprezintă acţiunea a 0,076 g frunze de *Digitalis purpurea* (etalon internaţional), care determină moartea a 1 kg animal în timp de 30 minute (1 g pulvere = 14,12 U.I.).

La noi, pentru titrarea biologică pe cobai, toxicitatea se compară cu acţiunea etalonului naţional, stabilit în comparaţie cu etalonul internaţional de la O.M.S. Geneva. Ultimul etalon naţional a fost stabilit la ICSMCF. Unitatea naţională (egală cu cea internaţională) reprezintă acţiunea a 0,0708 g *Digitalis purpureae folium pulvis*, etalon naţional.

Dozajul biologic, mult răspîndit încă ca metodă de control, prezintă dezavantajul că nu indică valoarea terapeutică a pordusului analizat. Această metodă pune în evidenţă toxicitatea şi nu acţiunea cardiotonică, care se manifestă numai în cazul unui cord insuficient. În ceea ce priveşte activitatea cardiotoxică ea este diferită de la un compus la altul şi de la o specie de animal la alta.

Determinarea activităţii cardiotoxice. Se efectuează după normele prevăzute de ,,Dozarea biologică a preparatelor de digitală" — FR ed. a IX-a, pag. 1123.

Acţiune şi utilizări terapeutice. Heterozidele cardiotonice acţionează numai asupra cordului insuficient, reacţionînd în doze la care cordul sănătos nu răspunde. Ele influenţează toate funcţiile inimii, avînd ca acţiune principală stimularea funcţiei miocardului prin creşterea forţei lui de contracţie (efect inotrop pozitiv), creşterea excitabilităţii (efect batmotrop pozitiv) şi a tonicităţii lui (efect tonotrop pozitiv). În acelaşi timp scade viteza de conducere atrio-ventriculară (efect dromotrop negativ) şi frecvenţa cardiacă (efect cronotrop negativ). Tensiunea arterială în cazurile de insuficienţă cardiacă este normalizată.

Ca urmare a îndepărtării stazei venoase, se ameliorează irigaţia renală, deci se măreşte diureza (acţiune diuretică indirectă).

Mecanismul de acţiune al heterozidelor cardiotonice este complex fiind în general de acelaşi tip. Mărirea forţei de contracţie a muşchiului cardiac se datorează creşterii concentraţiei intracelulare a ionilor de calciu, adiacenţi proteinei contractile, ca urmare a inhibării de către cardiotonice a ATP-eazei membranare, activate de ionii de sodiu şi potasiu. În timp ce conţinutul intracelular al ionilor de potasiu scade, concentraţia ionilor de sodiu respectiv calciu creşte. Prin aceasta se realizează o mai bună folosire a ATP, ca urmare crescînd contractibilitatea cordului.

Efectele toxice ale cardiotonicelor pot fi atribuite scăderii concentraţiei ionilor de potasiu în celula muşchiului cardiac.

Acţiunea farmacodinamică a acestor glicozide este dependentă de întreaga lor structură moleculară. Agliconii asigură acţiunea cardiotonică, acţionînd prompt, dar sînt mai puţin activi decît glicozidele corespunzătoare.

Intensitatea și durata de acțiune este influențată de natura lactonei de la C_1, de numărul grupărilor oxigenate de pe nucleul sterolic și de partea glucidică a acestor glicozide. Astfel, înlocuirea lactonei hexaatomice cu cea pentaatomică are ca urmare intensificarea acțiunii de aproximativ zece ori. Prezența grupărilor oxigenate (OH la C_1, C_2, C_5, C_8, C_{11}, C_{12}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{18}, C_{19} sau C=O la C_{18} sau C_{19}), a dublelor legături precum și natura părții glucidice modifică atît intensitatea acțiunii cît și comportarea farmacocinetică. Odată cu creșterea numărului de atomi de oxigen în moleculă, crește polaritatea moleculei, scade gradul de absorbție intestinală, scade stabilitatea legării de proteinele plasmatice și crește viteza de eliminare, ceea ce conduce la scăderea duratei de acțiune și totodată a riscului de cumulare.

Astfel, la administrare pe cale orală, cantitatea de cardiotonic absorbit scade de la digitoxozidă la g-strofantozidă, în timp ce eliminarea zilnică crește în aceiași direcție conform tabelului 58.

TABELUL 58

Absorbția intestinală și eliminarea principalelor heterozide cardiotonice

Cardiotonic	Absorbție %	Cota zilnică de eliminare (%)
Digitoxozida	100%	7%
Lanatozida A	80%	13%
Digoxozida	60%	18%
Lanatozida C	40%	20%
g-strofantozida/convaletoxozida	3%	50%

Glicozidele polare, a căror fixare plasmatică e redusă, determină la administrarea parenterală, instalarea rapidă a acțiunii, care se manifestă mai lent la cele apolare, a căror fixare de proteinele plasmatice e mai puternică.

Aceasta este și explicația pentru care, acțiunea maximă la administrare parenterală se instalează la digitoxozidă după 5 ore, iar la ouabaină după 1 oră. Durata de acțiune este influențată nu numai de viteza de eliminare ci și de cea de metabolizare. Heterozidele care au ca parte glucidică monozide, au acțiunea cea mai intensă, dar comparativ cu biozidele și triozidele corespondente, sînt rapid metabolizate. Compușii apolari și mai ales agliconii respectivi, traversează bariera hematoencefalică și pot determina astfel acțiuni adverse la nivelul SNC.

În urma exercitării acțiunii farmacodinamice în organism, digitalicele sînt degradate și eliminate. Degradarea lor biochimică se face pe două căi. Pe de o parte, glicozidele sînt hidrolizate la genoli iar hidroxilul de la C_3 este esterificat de către acidul glucuronic (sistemul general de detoxifiere utilizat de organismul animal). Pe de altă parte, agliconii eliberați după hidroliză suferă o serie de procese de oxidare și izomerizare, pentru a se elimina apoi ca glucuronide ale unor epiderivați.

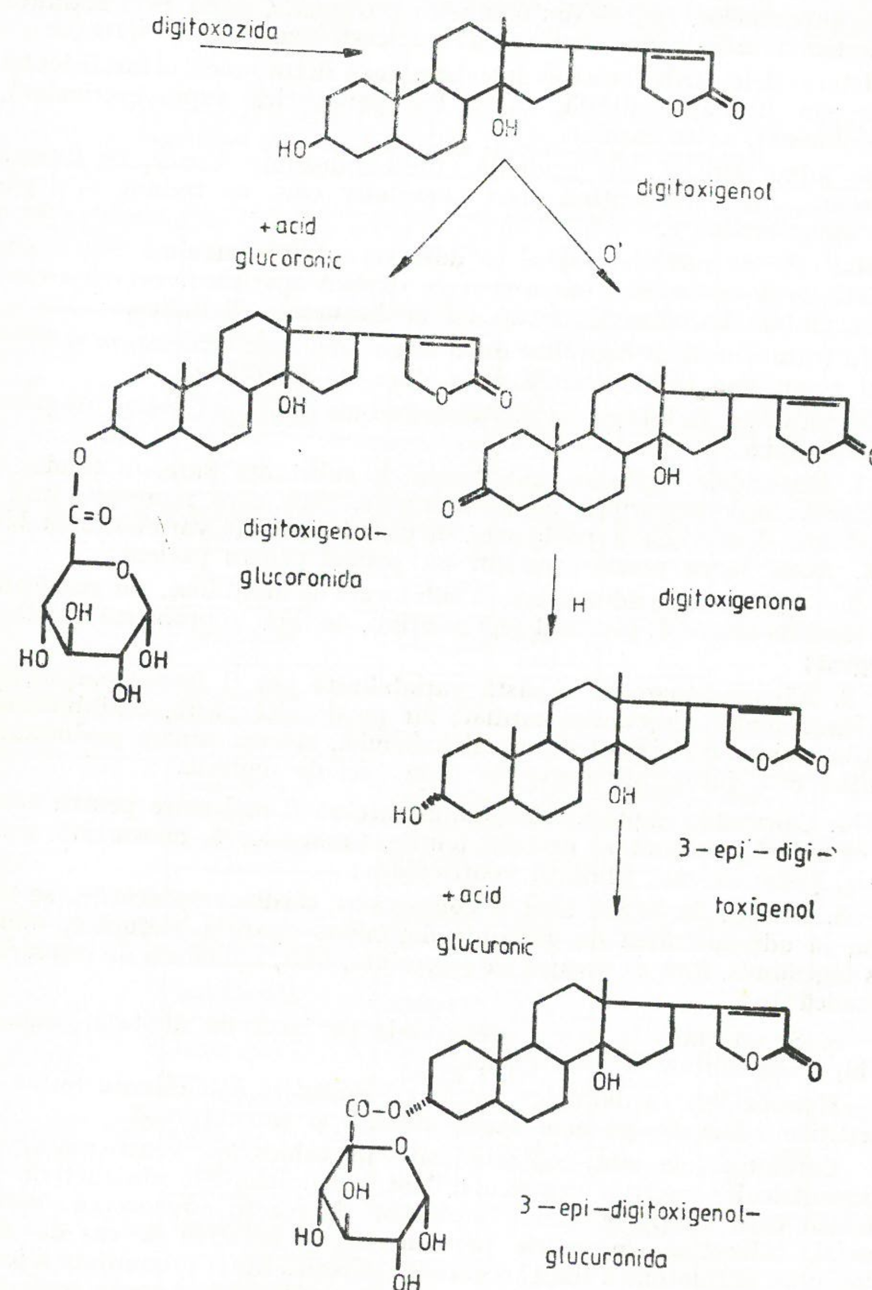


Fig. 338 — **Schema de degradare biochimică în organism a digitoxozidei (K. Repke, 1959)**

Pentru eliminarea glicozidelor cardiotonice din organism de o deosebită importanță este prezența concomitentă a diureticelor. Unele cardiotonice, ca cele din *Bulbus Scillae*, sînt ele însăși diuretice, iar în alte cazuri prezența saponinelor, ca cele din frunzele de *Digitalis*, ajută prin acțiunea lor diuretică la eliminarea mai rapidă a acestor substanțe.

Heterozidele cardiotonice se întrebuințează în tratamentul insuficienței cardiace, în fibrilație atrială, tahicardie paroxistică supraventriculară, edem pulmonar, astm cardiac.

Se administrează cu prudență, fiind substanțe toxice. Se fixează pe miocard, unele prezentînd efect cumulativ care nu trebuie să depășească anumite limite.

Mai este de subliniat faptul că doza terapeutică maximă este foarte apropiată de doza toxică minimă ceea ce explică apariția frecventă a efectelor secundare la bolnavii tratați cu medicamente digitalice.

În tratamentul cu digitalice după asigurarea dozei necesare se menține efectul terapeutic prin folosirea unor doze de întreținere.

După Craig, în terapia cu digitalice trebuie să se țină seama de următoarele reguli :

1. Glicozidele digitalice, sub formă de substanțe pure, au condus la formularea unor prescripții medicale rigide, fapt care reprezintă însă o simplificare dogmatică a problemei, netinînd cont de variabilitatea biologică. Acest lucru poate constitui un pericol pentru pacient ;

2. Digitalicele se administrează sub formă de multidoze, nu sub forma unor doze de saturare, procesul reprezentînd, de fapt, o problemă de titrare biologică ;

3. Răspunzătoare de această variabilitate pot fi făcute, parțial, stadiul insuficienței mușchiului cardiac, iar pe de altă parte, echilibrul electroliților sanguini ; nivelul scăzut al kaliemiei, are ca urmare posibilitatea apariției unei intoxicații grave, la doze mici de digitală.

4. Cantitatea digitalicelor administrate va fi mai mare pentru cardiacii ce suferă concomitent de stări febrile, tireotoxicoză, miocardită, pneumonie, pneumotorax, fibrilații ventriculare ;

5. Uneori, în cazul unei decompensări cardiace tahicarde, se constată, la administrarea de glicozide digitalice, apariția grețurilor, vomei, puls bigeminus, fără ca acestea să reprezinte, însă, fenomene de intoxicație digitalică ;

6. Se constată la toate preparatele pe bază de digitală, fenomene de hipersensibilitate a unor pacienți.

Heterozidele cardiotonice pot fi administrate sub diferite forme farmaceutice adecvate pe cale orală, rectală și intravenoasă.

Cardiotonicele sînt contraindicate în tahicardie ventriculară, bloc atrioventricular cu ritm ventricular lent, cardiomiopatie obstructivă. Preparatele care conțin glicozide pure pot da reacții adverse cu : corticosteroizi, saluretice (medicație permanentă) și laxative (în caz de abuz) — acțiunea cardiotonică fiind accentuată datorită lipsei pronunțate a ionilor de potasiu ; administrarea i.v. a unor săruri de calciu crește toxicitatea glicozidelor ; colestiramina — scade absorbția ; rezerpina dă bradicardie ;

chinidină — crește nivelul seric la digoxozidă (digoxină) și derivați prin eliberarea glicozidei din locurile de fixare în țesut și prin inhibarea eliminării renale. Supradozarea se manifestă prin următoarele simptome : amețeli, grețuri, vomă, mai rar diaree, uneori cefalee și tulburări de vedere.

TABELUL 59

Constantele fizice ale compușilor cardiotoniei mai importanți

Denumirea produsului vegetal	Const. fizice			Const. fizice		
	Heterozida	p.t. °C	$[\alpha]_D^{20}$	Aglicon	p.t. °C	$[\alpha]_D^{20}$
1	2	3	4	5	6	7
Digitalis purpureae folium	purpurea-glicozida A	275—280	+12° (et. d.)	digitoxigenol	crist. prism. (et. dil) 236—256	+18,5° (m)
	digitoxozida (digitoxina)	256—257	+17° (m.)	,,		
	odorozida H	231—238	+7° (m.)	,,		
	purpurea-glicozida B	240	+17,5° (et. d)	gitoxigenol	crist. foițe (m. dil) 224—225	+34,5° (m)
	gitoxozida	282—285	+3,5° (m.)	,,		
	strospezida	248—255	+18° (m.)	,,		
	gitaloxozida	250—253	—7° (pir.)	gitaloxigenol	—	—
	verodoxozida	197—198	—	,,		
Digitalis lanatae folium	lanatozida A	245—248	+31,4° (et.)	digitoxigenol	crist. prism. (et. dil) 236—256	+18,5° (m)
	acetil-digitoxozida	217—221	+22— —27°	,,		
	lanatozida B	245—248	+36,7° (et.)	gitoxigenol	crist. foițe (m. dil) 224—225	+34,5° (m)
	acetilgitoxozida			,,		
	gitorinozida	205—212	+7° (m.)			
	lanatozida C	248 (desc.)	+33,5° (et.)	digoxigenol	prisme (acetat de etil) 220—222 (m)	+23° (m)
	acetildigoxozida	225—230	+18°	,,		
	digoxozida (digoxina)	265 (desc.)	+10,5° 13,9 (pir.)	,,		
	lanatozida D			diginatigenol		
	diginatinozida (diginatozida)	234	+23,7° (m.)	,,	crist. din apă 157	

1	2	3	4	5	6	7
D. lanata	lanatozida E	209—215	—	gitaloxigenol		
Nerii folium	diglucooleandrozida	—	—	oleandrigenol	crist. ace- (et. dil.) 223—225	−8,5° (m)
	glucooleandrozida	157—159	−58,4° (m.)	oleandrigenol		
	oleandrozida	250	−25° (m.)	oleandrigenol		
	desacetiloleandrozida	238—240	−25° (m.)	gitoxigenol	224—225	+34,5° (m)
	odorobiozida	—	—	digitoxigenol	236—256	+18,5° (m)
Periplocae cortex	periplocozida	207—209	+23° (m.)	periplogenol	crist. prism. (et) 233—235	+31,5° (et)
	periplocimarozida	148	+28° (m.)	periplogenol		
Strophanti kombé semen	k-strofantozida γ k-strofantina γ	199—200	+14° (m.)	strofantigenol	crist. acic. tăblițe (m) 171—175 230—232	+43° (m)
	k-strofantozida β	195	+32,6° (apă)	strofantigenol		
	k-strofantozida α	148 (m) prism.	+38° (et.)	strofantigenol		
	cimarol	240	+22° (m.)	strofantidol	foițe (acet. + eter) 140—142	+37° (m)
	glucohelveticozida	146—149	+30,4°	strofantidol		
	periplocimarozida	210—213	+29° (m.)	periplogenol		
	emicimarozida	160—163	+13,5° (m.)	periplogenol		
Adonidis herba	adonitoxozida	262—263 (et.)	−27° (m.)	adonitotoxigenol	crist. (acetonă) 172—178	
	acetiladonitoxozida	—	—	adonitoxigenol		
	cimarozida	148	+35° (et.)	strofantigenol	crist. acic. tăblițe 171—175 230—232	+43° (m)
	k-strofantozida β	195	−32,6 (apă)	strofantigenol		
A. vernalis	vernadiginozida	228—230	+39,2°	strofandogenol	240—242	+52,9° (et)
Convallariae herba	glucoconvalozida	—	—	strofantigenol	crist. acic. sau tăblițe 171—175 230—232	+43° (m)
	convalozida	201—240 (eter)	−10,4° (et.)	strofantigenol		
	convalotoxozida	297	−15° (pir.)	strofantigenol		

1	2	3	4	5	6	7
	glucoconvalatoxolozida	234—236	−16,4° (m.)	strofantidol	140—142	+37° (m)
	convalotoxolozida	170—172	−10° (m.)	strofantidol		
	locundiozida	—	—	bipindogenol	238—243	+30,2°
Strophanthi semen	ouabaiozida sau g-strofantozida	185—190	−30° −33° (apă)	ouabaigenol	255—256	+11,3° (apă)
Thevetiae neriifoliae semen	tevetozida A	208—210	−72°	canogenol	—	—
	peruvozida	161—164	—	canogenol		
	neriifolinozida	218—225	−50° (m.)	digitoxigenol	236—256	+18,5° (m)
	tevetozida B	193—196	−67° (m.)	digitoxigenol		
Erysimi herba	erizimozida	173—176	+16,8°	strofantigenol	ace sau tăblițe (m) 171—175 230—232	+43° (m)
	ericanozida	249—253	+50,4° (m.)	strofantigenol		
	ericodinozida	189—192 210—203	−25,4° (et.)	corinogenol sau ericordigenol	236—237	+29,2t
	desglucoericordozida	162—164	−21,12° (m.)			
Scillae bulbus	glucoscilaren A	228—232	−66° (m.)	scilarigenol	crist. prism. (m) 218—236	−17° +17° (c)
	scilaren A	190—270	−73,5° (m.)	scilari genol		
	proscilarigenol A	215—218	−83° (m.)	scilarigenol		
	sciliglaucozida config.	164—166 (m)	+106° (m.)	sciliglaucogenol	245—248	+49,5° (m)
	scilicia nozida config.	222	+104	sciliglaugenol		
Hellebori rizoma	heleborozida	283	−23,4	helebrigenol	—	—
	desglucohelebrozida	—	—	helebrigenol		

Legendă

m. = metanol;
c. = cloroform;
et. = etanol;
pir. = piridină.

Bibliografie

1. DOBESCU D. — Farmacoterapie practica, vol. 2, Edit. Medicală, Bucureşti, 1989, 200.
2. WAGNER H. — Pharmazeutische Biologie, G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1985, 121.
3. WAGNER H., BLADT. S., ZGAINSKI E. M. — Plant Drug Analysis, Springer Verlag Berlin, 1984, 51.
4. GRIGORESCU EM., U. STĂNESCU — Farmacognozie vol. I, IMF Iaşi, 1982, 110.
5. CIULEI I., L. SOMMER, V. ISTUDOR — Farmacognozie, vol. I, IMF Bucureşti, 1979. 172.
6. TEUSCHER E. — Pharmakognosie, Akademie Verlag, Berlin, 1978, 157.
7. STAHL E. — Chromatographische und mikroskopische Analyse von Drogen, G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1970.

9.1. Digitalis purpureae folium

Sînt frunzele recoltate în primul şi în cel de al doilea an de vegetaţie al speciei *Digitalis purpurea* L. *(Scrophulariaceae)*, denumită popular degetărel sau degeţel roşu.

Digitalis purpurea este o specie bienală, originară din Europa centrală şi de vest, cultivată în numeroase ţări (Anglia, Olanda, Austria, SUA, RUSIA, ţările balcanice). În primul an de vegetaţie planta dă naştere unei rozete de frunze bazilare mari, din care în cel de al doilea an se dezvoltă o tulpină floriferă înaltă pînă la 150 cm. Frunzele tulpinale sînt alterne, cele inferioare peţiolate iar cele superioare sesile. Florile dispuse într-un racem terminal sînt campanulate, de culoare roz sau roşie-purpurie cu pete roşii. Fructul este o capsulă ovoidă cu numeroase seminţe.

La noi se cultivă în judeţele: Timiş, Hunedoare, Braşov, Suceava, Neamţ, Vaslui, primele culturi fiind cele de la Orăştie (1918). Cercetări cu privire la agrotehnica şi ameliorarea acestei specii în ţara noastră au fost făcute de către Pater B. (1922), Potlog A. S. (1937—1955), Coiciu E. şi colab. (1955, 1957, 1958), Mihalea A. (1963, 1970).

Obţinerea produsului. Se recoltează frunzele bazilare dezvoltate în primul an de vegetaţie (septembrie—octombrie) iar în al doilea an pe lîngă frunzele bazilare recoltate înainte de butonizare, cele tulpinale în timpul şi după înflorire. Recoltarea se face pe timp însorit, între orele 11—14, după alţi autori între 14—15.

Principiile active sintetizate în frunze în timpul zilei, în orele de luminozitate maximă, se pare că sînt consumate în metabolismul plantei în timpul nopţii, cînd cantitatea determinată este foarte redusă.

Uscarea se face imediat după recoltare, în curent de aer cald şi uscat la 35—45°C. V. Calcandi (1967) a demonstrat că uscarea la temperatura de mai sus şi aşezarea frunzelor în monostrat este suficientă pentru a păstra integritatea principiilor active fără o stabilizare prealabilă.

Tattje (1961) recomandă uscarea rapidă la 60—70°, pentru a inactiva enzimele, ceea ce păstrează un conţinut ridicat în glicozide primare, dar acelaşi rezultat se obţine şi prin procedeul lui Calcandi.

Lucrări efectuate în ultimul deceniu au arătat că încălzirea rapidă, timp de cîteva secunde, la 500—600°, urmată de răcirea bruscă la 40°C şi continuarea uscării conform procedeelor obişnuite, are calitatea să inactiveze total enzimele şi să păstreze intactă structura principiilor active (Schmidt, 1973).

Frunzele condiţionate care trebuie să-şi păstreze culoarea verde închis se conservă în vase bine închise, ferite de lumină şi umiditate.

Reacţiile enzimatice sînt împiedicate dacă umiditatea nu depăşeşte 3%.

Pentru a se obţine un produs de bună calitate se recomandă stabilizarea frunzelor. Dacă frunzele de digitală nu au fost stabilizate se limitează utilizarea lor în timp, introducîndu-se un termen de valabilitate. Farmacopeea Română ed. X-a prevede verificarea anuală a activităţii biologice.

Caractere macroscopice. Frunzele obţinute din rozeta bazilară sînt lung peţiolate pe cînd cele caulinare, inferioare, sînt de regulă decurente.

Limbul se prelungeşte, însoţind peţiolul, fapt care îi dă de cele mai multe ori aspectul de peţiol aripat.

Frunzele de digitală sînt ovale, alungite, cu marginea inegal crenelată, fiecare dinte purtînd în vîrful său 1—2 stomate acvifere.

Deoarece calitatea produsului vegetal depinde de parametri care se înscriu în anumite limite, se recoltează frunzele care ating anumite dimensiuni şi anume, minimum 5 cm lăţime şi 10 cm lungime. Ca dimensiuni maxime ele pot să atingă pînă la 8 cm lăţime şi 20—25 cm lungime.

Faţa superioară a frunzelor este de culoare verde închis, pe cînd faţa inferioară are o culoare verde cenuşie, datorită pubescenţei. Nervurile, proeminente pe faţa inferioară, sînt colorate în roz către bază şi albicioase spre vîrf. Ele se anastomozează şi formează o reţea de ochiuri poliedrice, care dau un aspect caracteristic, reticulat, frunzei de digitală.

Mirosul este slab caracteristic, iar gustul este amar şi neplăcut.

Caractere microscopice. O secţiune transversală, din dreptul nervurii mediane, prezintă un contur cordiform. Structura sa este heterogen asimetrică, avînd un ţesut palisadic alcătuit dintr-un singur rînd de celule. Fascicolul conducător este colateral şi înconjurat de un periciclu colenchimatos. În celulele ţesututrilor nu se observă cristale de oxalat de calciu.

Pe ambele epiderme, mai frecvent pe cea inferioară, se găsesc numeroşi peri tectori şi rari peri glandulari.

Într-un preparat clarificat sau în pulbere se pot observa fragmente de ţesut clorofilian a cărui epidermă prezintă celule cu pereţii uşor sinuaţi. Stomatele sînt înconjorate de 3—5 celule anexe.

Perii tectori pluricelulari sînt formaţi din cîte 3—6 celule cu pereţi fin punctaţi, celula terminală fiind rotunjită la vîrf. Uneori, datorită pereţilor subţiri, celulele ce alcătuiesc perii tectori se răsucesc cu 180°, în special cea de-a doua celulă de la vîrf, ceea ce le dă un aspect caracteristic. Alteori celula terminală este îndoită ca un vîrf de croşet.

Perii glandulari foarte mici, sînt alcătuiţi dintr-o glandă bicelulară purtată de un picior unicelular.

Impurificări. Datorită unor asemănări, de cele mai multe ori morfologice, frunzele de digitală pot fi impurificate cu cele ale speciilor de *Verbascum*, *Primula*, *Symphytum*, *Inula*, *Salvia sclarea*, dar forma perilor şi lipsa cristalelor le deosebesc.

Compoziţia chimică a frunzelor de *D. purpurea* este astăzi bine cunoscută. După structura chimică a substanţelor izolate şi identificate ele se pot împărţi în patru mari grupe:

a. glicozide sterolice cardiotonice;
b. saponozide sterolice;
c. glicozide şi alţi compuşi sterolici necardiotonici;
d. alte componente.

a. În prima grupă sînt cuprinse *heterozidele cardiotonice* cu structură cardenolidică, localizate în constituenţii citoplasmatici, mitocondrii, cloroplaste, ribozomii şi chiar în fracţiunea nucleară a celulei vegetale.

Conţinutul total în glicozide cardiotonice, în frunzele de digitală, este foarte variabil şi depinde de mulţi factori. În frunzele proaspete acest conţinut poate să aibă valori cuprinse între 0,2—0,5%, iar în frunzele uscate conţinutul variază între 0,14—0,66%, din care glicozidele primare, dacă produsul a fost stabilizat, pot reprezenta de la 70 pînă la 100%. Celelalte glicozide însoţitoare prezintă de obicei valori foarte mici. De multe ori, aceste variaţii în conţinutul glicozidelor sînt însoţite şi de deosebiri morfologice ale frunzelor, evidente. Sînt cunoscute numeroase rase chimice (chemotipuri).

Astfel, frunzele de *D. purpurea* recoltate din Elveţia şi masivul Vosgi, conţin cantităţi apreciabile de glicozide ale digitoxigenolului şi gitoxigenolului, pe cînd produsul provenit de la populţii din regiunea Harz şi Thüringen (Germania), sînt mai bogate în glicozide ale gitoxigenolului.

Astăzi se ştie că frunzele proaspete, ca şi cele stabilizate, conţin trei glicozide primare denumite purpureaglicozida A, purpureaglicozida B şi glucogitaloxozida, agliconii respectivi fiind redaţi în fig. 339.

Putem considera cei trei agliconi ca derivînd de la un compus de bază care rezultă, prin uşoare modificări, în cadrul metabolismului plantei. Acest compus este digitoxigenolul, care din punct de vedere chimic este 3β, 14β-dihidroxi-5β-card-20(22)-enolida. Dacă în molecula acestui aglicon apare încă un hidroxil la carbonul 16, rezultă 16-hidroxi-digitoxigenolul sau gitoxigenolul şi care prin formilarea sa, conduce la ultimul aglicon din această serie şi anume gitaloxigenolul sau 16-formil-gitoxigenolul.

Heterozidele primare caracterizate printr-o labilitate excesivă, posedă toate un glicon unic format din trei molecule de digitoxoză şi o moleculă de β-glucoză, situată la capătul lanţului glucidic. Această din urmă oză poate fi uşor îndepărtată cu ajutorul unei β-glicozidaze, digipurpidaza,

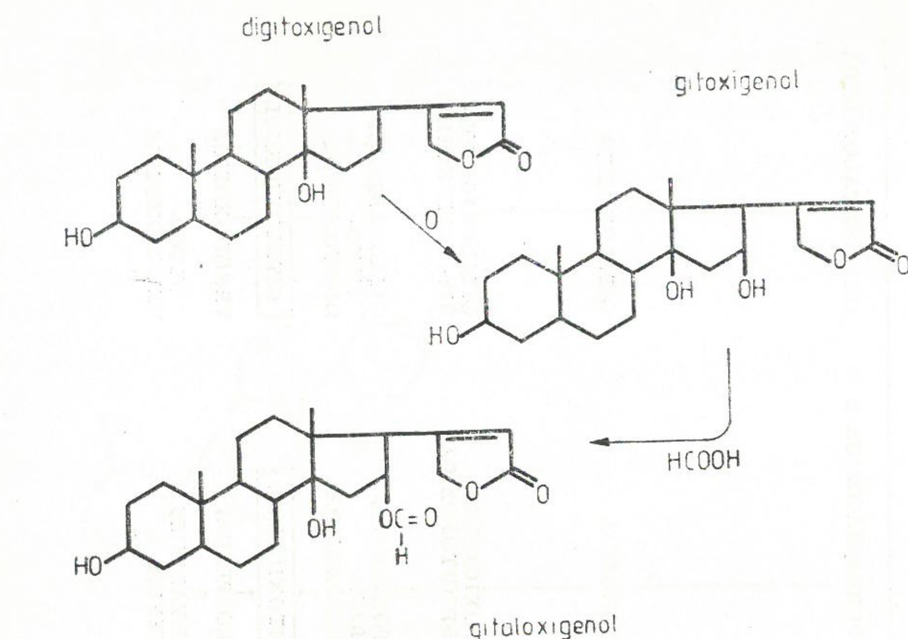


Fig. 339 — Formarea gitoxigenolului şi gitaloxigenolului din digitoxigenol

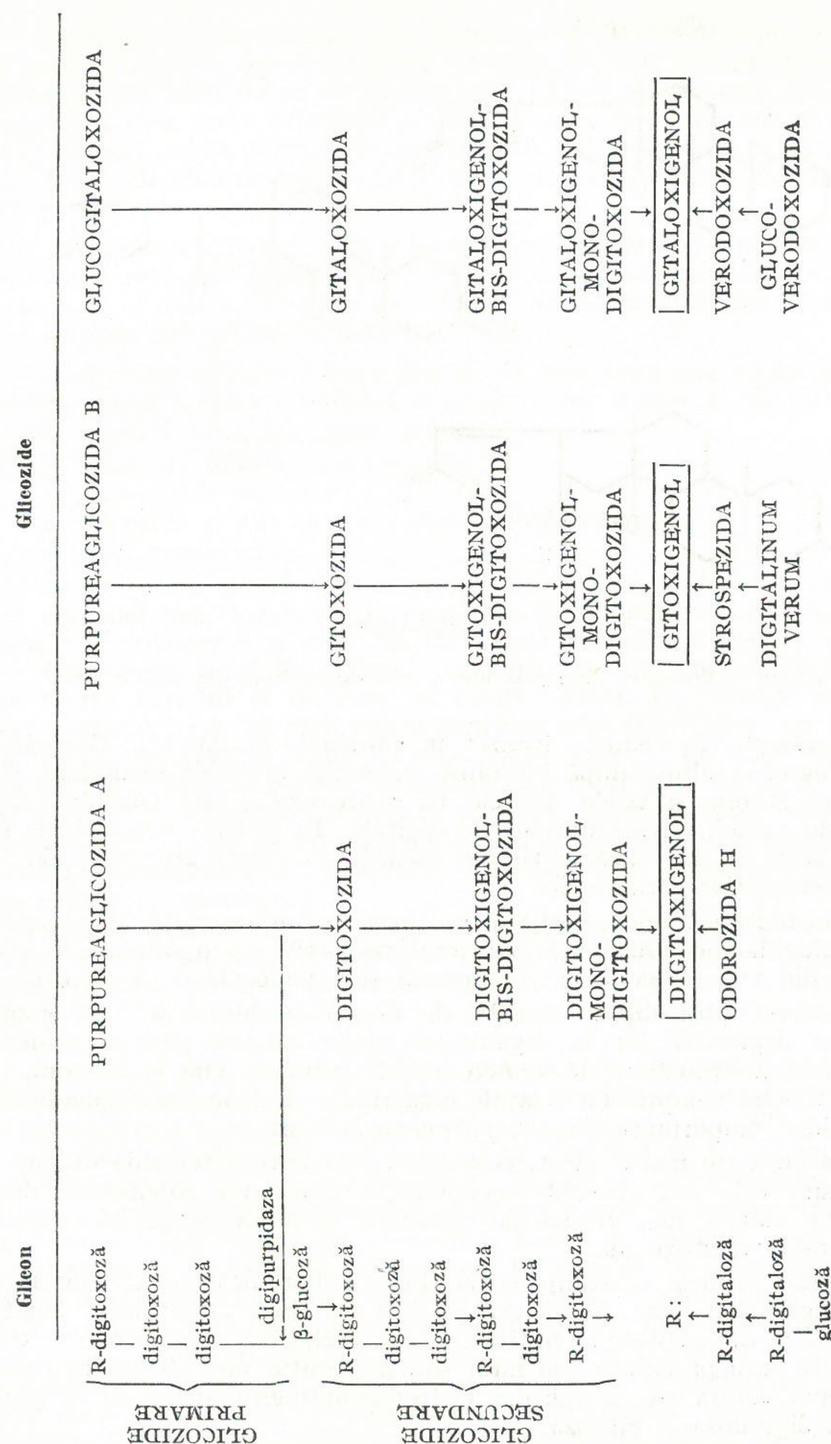
care se găseşte în celulele frunzei în proporţie de 0,001%. Glicozidele intermediare, rezultate după hidroliză, denumite glicozide secundare, sînt mult mai stabile şi unele din ele, ca digitoxozida, este considerată ca heterozida principală a frunzelor de digitală. În general heterozidele secundare, care se formează în timpul uscării, reprezintă 20—30% din totalul heterozidelor cardiotonice.

Prin hidroliză acidă, cele trei heterozide primare, pierd în întregime partea glucidică conducînd la agliconii respectivi, şi o catenă glucidică formată din trei molecule de digitoxoză şi o moleculă de β-glucoză.

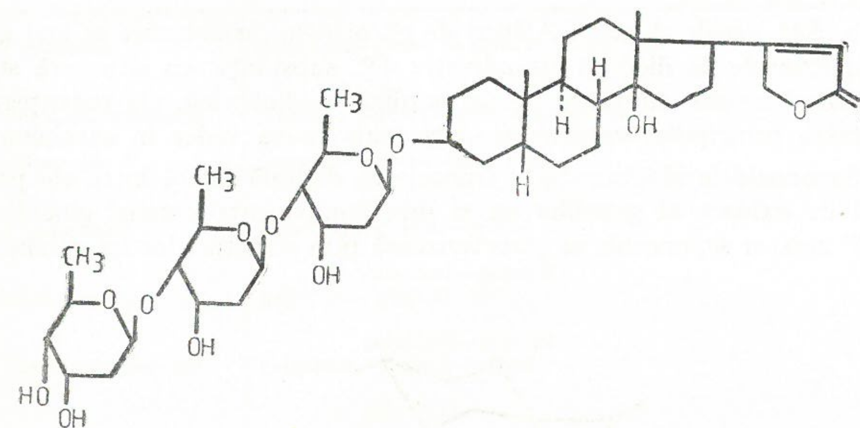
Deoarece prin diferite reacţii de degradare hidrolitică, ca şi prin urmărirea degradării lor în organismul uman, au fost puse în evidenţă toate fazele intermediare de la heterozidele primare pînă la agliconi, redăm în tabelul sinoptic 60 relaţiile structurale şi denumirile glicozidelor cardenolidice importante din *D. purpureae folium*.

Aşa cum am mai amintit, cele mai importante heterozide din acest produs sînt cele trei glicozide secundare, digitoxozida (digitoxina după denumirea mai veche), gitoxozida (gitoxina) şi gitaloxozida (gitaloxina), dar îndeosebi digitoxozida.

Printre primele substanţe cu acţiune cardiotonică, izolate din frunzele de digitală în stare cristalizată, au fost aşa-zisele „digitaline" (digitalină cristalizată, digitalină Nativelle, sau digitalină cloroformică), care în realitate erau preparate mai mult sau mai puţin pure de digitoxozidă. Digitalinum verum are ca aglicom 14,16-dianhidrogitoxigenol iar ca parte glucidică digitaloza şi glucoza.



Determinarea structurii exacte a digitoxozidei a constituit, de altfel, baza pentru clarificarea structurilor şi clasificarea celorlalte heterozide. Se ştie că în structura digitoxozidei, cele trei molecule de digitoxopiranoză sînt legate linear între ele în poziţie 1—4.



digitoxozida (digitoxina)

O heterozidă care a făcut obiectul unor ample discuţii pînă la determinarea structurii exacte a fost gitorina. Prin hidroliză cu ajutorul unor enzime extrase din melci, gitorina este scindată la gitorozidă (gitoxigenol-monodigitoxozidă), ceea ce a condus la concluzia că partea sa glucidică este formată din digilanidobioză (diholozidă alcătuită din glucoză şi digitoxoză).

O altă heterozidă izolată din frunzele de *D. purpurea* a fost neogitostina care are ca aglicon gitoxigenolul iar ca parte glucidică digitaloza legată de genţiobioză.

TABELUL 61

Heterozide cardiotonice din frunzele de *D. purpurea*

Denumire	Denumire
Purpureaglicozida A (P.G.A.)	Glucogitoxigenol-bisdigitoxozida
Digitoxozida	Gitoxigenol-bisdigitoxozida
Neogitostina	Digitalium verum
Glucodigitoxigenol-bisdigitoxozida	Glucogitorozida
Glucodigitoxigenol-glucometilozida	Gitorozida
Digitoxigenol-bisdigitoxozida	Strospezida
Digitoxigenol-glucometilozida	16-acetil-gitoxozida
Glucoevatromonozida	Glucolanadoxina
Evatromonozida	Lanadoxina
Glucodigifucozida	Glucogitaloxozida
Digiprozida	Gitaloxozida
Odorobiozida G	Glucogitaloxigenol-bisdigitoxozida
Odorozida H	Gitaloxigenol-bisdigitoxozida
Purpureaglicozida B (P.G.B.)	Glucoverodoxozida
Gitoxozida	Verodoxozida

Raportul dintre glicozidele din seriile A și B în plantele din flora spontană este favorabil celor din seria B (60—80% din total). În plantele ameliorate însă conținutul cardenolidelor din seria A variază între 82—94% din total.

b. *Saponozide sterolice.* Alături de glicozidele cardiotonice se mai găsesc în frunzele de digitală aproximativ 1% substanțe cu structură sterolică. Deși aceste substanțe nu au acțiune cardiotonică, ele potențează activitatea principiilor cardiotonice, așa cum se va vedea în continuare.

Saponozidele identificate în frunzele de digitală diferă între ele prin gradul de oxidare al genolilor ca și prin componența catenei glucidice. Genolii acestor saponozide se caracterizează prin structura lor spirostanică.

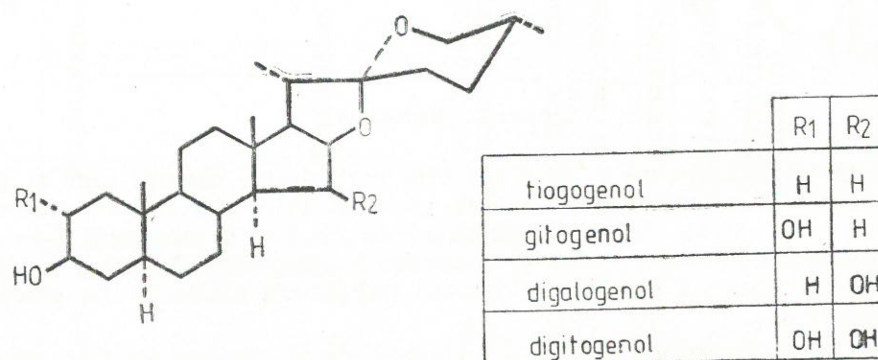


Fig. 340 — Agliconii saponinelor sterolice

În ce privesc saponozidele propriu-zise, se deosebesc și prin catenele glucidice diferite, legate la hidroxilul din poziția 3 a agliconului. În tabelul 63 sînt redate saponozidele mai bine cunoscute din frunza de digitală.

Digitonozida, după denumirea mai veche digitonina, este utilizată ca reactiv pentru efectuarea reacției Windaus, adică de formare a colesteridelor cu colesterolul sau alți steroli.

c. *Digenol heterozide sau glicozide digitanolice.* Acestea sînt glicozide cu structură sterolică, dar fără acțiune cardiotonică datorită lipsei lactonei nesaturate din catena laterală. La aceste substanțe catena laterală este mai redusă, numărul total de atomi de carbon fiind 21 în loc de 23 ca la heterozidele cardiotonice.

Partea glucidică este formată, după cîte se cunoaște, din oze specifice și mai puțin din oze obișnuite. Aceste heterozide se găsesc în canti-

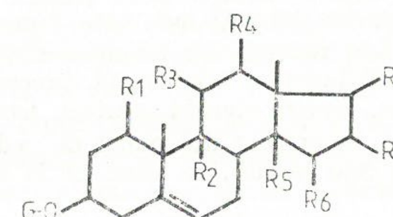
TABELUL 63

Saponozide sterolice din speciile de *Digitalis*

Denumirea saponozidei	Catena glucidică
Tigonozida	galactoză—glucoză—galactoză—glucoză | xiloză
Degalactotigonozida	glucoză—glucoză—xiloză—galactoză
Gitonozida	galactoză—galactoză—galactoză—glucoză
Gitonozida F	glucoză—glucoză—galactoză | xiloză
Digalonozida	galactoză—glucoză—xiloză | galactoză—glucoză
Digitonozida	galactoză—glucoză—xiloză | galactoză—glucoză
Desglucodigitonozida	galactoză—glucoză—xiloză | galactoză

tăți mici de 6—14% din totalul glicozidelor (cardenolide + digitanolide). Dintre acestea digipurpurina se găsește în cantitatea cea mai mare.

TABELUL 64



Denumirea	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	R_7	R_8	G
Digipurpurină	—	—	—	OH	OH	—	—	$CO-CH_3$	3 digitoxoză
Digipronină	—	—	=O	—	—	=O	—	$CO-CH_3$ OH	digitaloză
	—	—	—	—	OH	OH	—	$CO-CH_3$	3 digitoxoză
Digacetinina	$COO-CH_3$	—	—	—	—	=O	—	$CO-CH_3$ OH	2 digitoxoză-acetil-digitoxoză
Digacetina	—	OH	=O	—	—	—	=O	CH_3 —CH OCO— CH_3	2 digitoxoză-acetil-digitoxoză

Dintre compuşii cu acelaşi nucleu prezenţi în frunzele de digitală mai menţionăm sterolii şi unele triterpene tetraciclice sub formă de esteri sau glicozidaţi. Ca derivaţi steranici din clasa triterpenelor de tip 4, 4-dimetil sterol, frunzele conţin cicloartenol şi derivatul său metilat la C_{24} ca atare. Din clasa triterpenelor de tip 4-monometil sterol au fost izolaţi cicloeucalenol în cantitatea cea mai mare (80% din totalul lor), apoi 24-etilen şi metilenofenol şi obtusifoliol sub formă de esteri. Dintre fitosteroli au fost identificaţi sitosterolul, fucosterolul şi izofucosterolul, care ocupă ponderea cea mai mare (52—58%), precum şi stigmasterol, campesteol, colesterol liberi sau esterificaţi.

d. *Alte componente*. În afara heterozidelor cardiotonice şi a altor compuşi cu structură sterolică, au fost izolate substanţe aparţinînd la alte grupe chimice.

Compuşii polifenolici sînt reprezentaţi în primul rînd prin o serie de derivaţi flavonici ai luteolinei şi apigenolului.

Digitoflavona, prima flavonă izolată din aceste frunze, s-a dovedit a fi identică cu luteolina, pe cînd thapsina este un flavonol pentametoxilat. Alături de luteolină se găseşte luteolin-7-glucozidă (0,3%), precum şi glucuronoxilobiozidă, 7-glucuronidă şi 7-glucozil glucuronida. O altă flavonoidă polimetoxilată, cu proprietăţi puternic lipofile, izolată din frunzele de digitală este şi digicitrina.

S-au mai izolat hesperidină, apigenină, hispidulină (dinatină), chrisoeriol şi nepetină.

Toate acestea ar putea interveni în ameliorarea acţiunii farmacodinamice a produsului, prin acţiunea lor diuretică.

În frunzele de digitală s-au identificat şi substanţe cu structură antrachinonică, prima dintre acestea fiind izolată de Paris în 1954 şi numită impropriu digitoluteină. Aceasta este 2-metil-3-hidroxi-4-metoxi antrachinona. Au mai fost identificate 1-hidroxi-digitoluteina, 1-metoxi-, 3-metoxi- şi 3,4-dihidroxi-2-metil-antrachinona, precum şi altele denumite digitopurpona, fomarina, 7-metil-eterul-fomarinei, izocrizofanolul.

Neconsiderate pînă în prezent din punct de vedere farmacodinamic, ar putea, la o analiză mai atentă, să conducă la studii biogenetice interesante.

Digiprolactona, numită şi crystal G, este lactona unui acid de origine terpenoidică.

Dintre acizii fenolici menţionăm identificarea acizilor aromatici ca acidul p-cumaric, cafeic, ferulic şi clorogenic, precum şi alţi acizi din seria nearomatică ca acidul succinic, izovalerianic, butiric, propionic, acetic, citric şi izocitric. Acidul ascorbic are un conţinut de 63—114 mg% în produsul proaspăt şi de 273—734 mg% în cel uscat.

Lipidele prezente în frunze sînt constituite din gliceride ale acizilor saturaţi (C_{10}—C_{18}) şi ale celor nesaturaţi în care predomină acizii C_{18} şi C_{16}. Mai conţin ceruri din care s-au izolat alcani din seria C_{12}—C_{34} în care predomină cei cu număr impar de atomi de carbon (C_{33}, C_{31}, C_{29}) însoţiţi de izomeri ramificaţi.

Dintre glucide menţionăm glucoza şi digitoxoza. Compuşii glucidici dentificaţi sînt uridinfosfat-digitoxoză şi derivaţi ciclohexanonici.

În frunze şi herba a mai fost identificată o enzimă denumită digipurpidază (β-glucozidază) şi o altă enzimă care transformă 4-colestan-3-ona în 5α-colestan-3-onă.

Au mai fost puse în evidenţă prezenţa substanţelor azotate ca acetilcolina (0,001%) şi colina (0,1 mg%), precum şi acidul nicotinic (0,01—0,1 mg%) în produsul uscat.

Substanţe anorganice. Frunzele uscate conţin între 6,6—14,4% cenuşe (1,99% K, 0,93% Ca, 0,93% P, 0,24% S, 0,11% Mg, 0,023% Na, 0,0845 % Al, 0,061% Fe, 8 mg% Zn, 1,6 mg% B, 0,94 mg% Cu, 0,115 mg % Mo, 0,038—0,084 mg% Co şi 35—366 mg% Mn la frunzele plantelor crescute pe terenuri acide şi 5—11 mg% la cele de pe terenuri calcaroase).

Ca microelemente sînt de menţionat şi Cr, Ni, V, Sr.

Heterozidele cardiotonice au fost identificate şi în seminţe (0,5%), herba, florile şi rădăcinile de *D. purpurea*.

Reacţii de identificare. Farmacopeea ed. a X-a prevede ca reacţie de identificare, la monografia *Digitalis folium*, pe cea stabilită de Keller şi Kiliani. Pentru aceasta, decoctul în alcool diluat, din frunzele supuse identificării, se defecă cu acetat de plumb şi filtratul debarasat de precipitatul plumbic se extrage cu cloroform.

Extractul cloroformic se separă şi se evaporă pe baie de apă. Reziduul se reia cu acid acetic glacial care conţine urme de clorură ferică şi se suprapune peste un strat de acid sulfuric concentrat. Stratul superior se colorează în verde apoi în albastru.

Se pot utiliza şi celelalte reacţii de identificare, după cum foarte eficientă este aplicarea cromatografiei. Cu ajutorul metodelor cromatografice se pot decela glicozidele primare de cele secundare ca şi celelalte tipuri de glicozide existente în extract.

În Farmacopee, cromatografia pe strat subţire de kieselgel G este utilizată pentru stabilirea purităţii digitoxozidei şi digoxozidei.

Pentru identificare cromatografică se folosesc curent plăci activate de silicagel G Merck ; sistem de solvenţi :

1) acetat de etil-metanol-apă (75 :10 :7,5),

2) cloroform-metanol (92 :8) ;

revelare : 1) cloramină + acid tricoloracetic (UV_{365} nm) ; 2) vanilină + acid fosforic.

Dozarea. Farmacopeea ed. a X-a descrie metoda de dozare biologică pentru preparatele de digitală, inclusiv produsul vegetal. Conform acesteia frunzele de digitală trebuie să aibă o activitate cardiotoxică de cel puţin 10 U.I./g.

În afara conţinutului în principii active un produs vegetal corespunzător nu trebuie să prezinte prin uscare la 100°C o pierdere mai mare de 5% şi nici cenuşă peste 12%.

Proprietăți spectrale. Spectrele de absorbție în UV ale digitoxinei prezintă maxime la 235, 340, 420 și 485 nm ($E^{1\%}_{1\,cm}$ 270, 240 și 230 în H_2SO_4).

Acțiune și întrebuințări. Digitala administrată în doze terapeutice mărește puterea de contracție a miocardului insuficient, rărind și regularizînd ritmul bătăilor inimii. Totodată se mărește amplitudinea acestor bătăi. Tensiunea arterială este normalizată odată cu ameliorarea insuficienței cardiace.

Frunzele de digitală au și o acțiune diuretică datorită prezenței saponozidelor și flavonelor în compoziția lor.

Efectul cardiotonic și diuretic persistă timp de circa două săptămîni după administrarea preparatelor de digitală. Aceste preparate nu trebuie administrate timp prea îndelungat deoarece glicozidele active se fixează pe fibra miocardului producînd un fenomen cumulativ ajungîndu-se astfel la doza cardiotoxică (oprirea inimii în sistolă). Pentru a evita acest lucru, în tratament intervin pauze digitalice, cînd sînt administrate celelalte produse cardiotonice *(Convallaria, Adonis, Strophanthus)*.

Datorită proprietății lor tensioactive, saponozidele ușurează resorbția glicozidelor cardiotonice, care de altfel sînt destul de puțin solubile iar prin mărirea diurezei este favorizată eliminarea lor.

La obținerea preparatelor galenice de digitală se ține seamă de conținutul în principii cardiotonice ca și de raportul glicozide primare/glicozide secundare. Acesta depinde în primul rînd de calitatea și vechimea produsului vegetal ca și de faptul dacă a fost sau nu stabilizat.

La monografia „*Digitalis purpureae folium*" Farmacopeea Română ed. a X-a prevede, ca atunci cînd se prescrie „*Digitalis folium*" să se folosească pulberea titrată de digitală „*Digitalis purpureae pulvis titratus*", sau cantitatea corespunzătoare de comprimate de digitală. Sub denumirea de pulbere titrată, farmacopeea descrie o pulbere obținută prin pulverizarea fără rezidiu a frunzelor de *D. purpurea*, aduse la o umiditate de cel mult 3% și cu o activitate cardiotoxică corespunzătoare la 10 U.I./g.

În cazul administrării sub formă de infuzie Farmacopeea Română, ed. a X-a prevede tratarea produsului vegetal direct cu apă clocotită pentru ca acest contact brusc cu apa fierbinte să inactiveze enzimele, înainte ca acestea să poată acționa hidrolitic.

Frunzele de digitală se administrează mai ales sub formă de tinctură, macerate, pulbere titrată.

Sub numele de COPRESSI DIGITALIS Plafarul condiționează frunzele de digitală sub formă de comprimate conținînd 0,100 g pulbere de frunze, cu activitatea prevăzută în farmacopee și cu termen de valabilitate 1 an.

Industria de medicamente prepară soluția hidroalcoolică glicerinată conținînd 1‰ Digitoxina, sub denumirea de SOLUȚIO DIGITOXINI (FR X). Se administrează în picături.

Tratamentul cu digitalice trebuie etalat pe perioade lungi, de ani de zile.

Pentru administrarea orală a preparatelor de digitală, o serie de date, importante pentru instituirea unui tratament corect, sînt sintetizate în tabelul următor :

TABELUL 64

Cardiotonice de administrare orală

Glicozida	Preparat (nume depus)	Avantaj	Desavantaj	Biodisponibilitate
Digitoxină (Digitoxozidă)	DIGIMERCK DIGILONG DIGITOXINA	Cotă de absorbție maximă, deci dozare foarte exactă; (doza terapeutică este peste 100—150 doze broască notate DB); durată de acțiune foarte mare, permite întreruperea tratamentului chiar timp de mai multe zile.	Terapie neelastică; în situații critice; acțiuni secundare, odată instalate, dispar greu, în timp.	aproape 100%

Bibliografie

1. CUCU VIORICA, BODEA C., CIOACĂ C. — Tratat de biochimie vegetală, vol. IV, Ed. Academiei RSR, București, 1982, 147.
2. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U. — Farmacognozie, vol. IV, IMF Iași, 1982, 137
3. DOBRESCU D. — Farmacoterapie, Ed. Medicală, București, 1981, 840.

9.2. Digitalis lanatae folium

Sînt frunzele speciei *Digitalis lanata* Ehrh., *(Scrophulariaceae)* cunoscută sub denumirea populară de degețel lînos.

Importanța acestei specii pentru industria farmaceutică a fost stabilită la începutul secolului XX cînd s-a constatat că frunzele de *D. lanata* au un conținut mult mai bogat în heterozide cardiotonice decît cele de *D. purpurea*. Acest fapt explică de ce astăzi materialul vegetal cel mai folosit pentru extragerea industrială a glicozidelor digitalice îl reprezintă *D. lanata* provenită din culturi.

Studii asupra compoziției chimice au fost făcute la început de Smith, apoi de Mannich. Stoll și Kreis (1933) izolează un compus crista-

lizat sub denumirea de „digilanid" după care izolează heterozidele primare, lanatozidele A, B și C. Rentz și colab, (după 1957) extrag și identifică lanatozidele D și E.

Digitalis lanata este o plantă ierbacee, perenă, originară din Europa centrală și orientală, cultivată în multe țări (Austria, Anglia, Cehoslovacia, Elveția, Franța, Germania, Olanda, România, SUA etc.).

În culturi planta este bienală și preferă un sol calcaros. În primul an de vegetație formează o rozetă de frunze bazilare, din care în al doilea an se dezvoltă o tulpină înaltă de 50—120 cm, pubescentă în partea superioară. Frunzele bazilare sînt lanceolate, pețiolate, cele tulpinale alterne, sesile sau semiamplexicaule. Florile dispuse în raceme terminale sînt lungi pînă la 3 cm, prevăzute cu un caliciu păros și o corolă brun-gălbuie. Fructul este o capsulă ovoidă.

La noi această specie crește spontan în sudul țării. A fost introdusă în cultură la Orăștie de către farmacistul Fargo, însă culturi întinse au fost organizate abia după 1964. Cultura sa pune probleme deosebite, nu prin natura procedeelor care sînt aceleași ca la *D. purpurea*, ci prin faptul că adesea culturile se infestează cu ciuperci parazite care distrug recolte întregi.

Cercetările privind biologia și ameliorarea speciei (Silva, F. și colab., 1964, Păun, E. și colab., 1967, Mihalea, A. și colab., 1968, Silva, F. și colab., 1965—1969) au condus la obținerea soiului denumit „*Lanata 1*" cu un conținut bogat în lanatozidă C.

Obținerea produsului. Recoltarea și uscarea se fac după normele prevăzute la frunzele de *D. purpurea.*

Caractere macroscopice. Frunzele de degețel lînos au formă linear lanceolată, sînt acuminate la vîrf, întregi și sesile. Se aseamănă cu frunzele de *Plantago lanceolata.* Marginea este întreagă și ușor ciliată, îndeosebi la cele tinere, cele două fețe sînt însă glabre. Nervația frunzelor este penată. Nervurile secundare după ce se depărtează puțin de nervura principală străbat limbul paralel, dînd aspectul unei nervații de tipul monocotiledonatelor. Nervurile sînt mai evidente pe fața inferioară a frunzei.

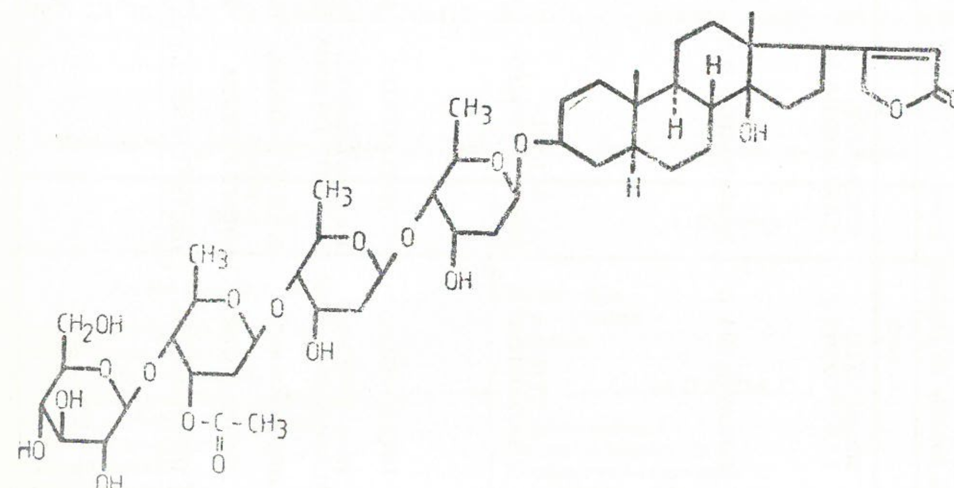
Lățimea frunzelor este de 2—4 cm, lungimea poate însă să ajungă pînă la 20 cm, la cele mai în vîrstă.

Datorită lipsei perilor culoarea este verde închis pe ambele fețe. Mirosul și gustul sînt asemănătoare celor ale speciei *D. purpurea.*

Caractere microscopice. Secțiunea transversală în dreptul nervurii mediane are o formă lanceolată, deosebită de cea a frunzei de *D. purpurea.* Pe epiderme sînt prezenți rari peri glandulari, mezofilul este heterogen asimetric, fără cristale sau alte elemente caracteristice, iar fasciculul conducător este simplu, colateral. Într-un preparat clarificat sau în pulberea examinată la microscop se pot observa fragmente clorofiliene cu celule epidermice poligonale sau sinuate, a căror pereți sînt îngroșați moniliform, stomate cu 3—4 celule anexe și rari peri glandulari. Lipsesc fibrele și cristalele de oxalat de calciu.

Compoziția chimică. Ca și frunzele de *Digitalis purpurea*, combinațiile glicozidice sterolice pot fi clasificate în heterozide cardiotonice și heterozide fără activitate cardiotonică.

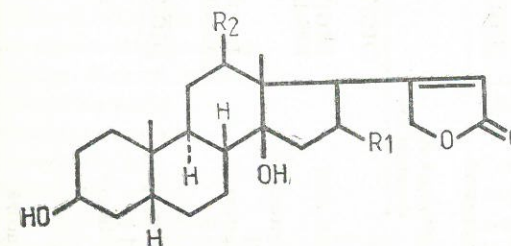
a. *Heterozidele cardiotonice.* Frunzele de *Digitalis lanata* conțin peste 70 cardenolide în cantități de 0,3—0,7% iar în plantele ameliorate pot ajunge la 1,92%. Heterozidele cardenolidice primare din frunzele acestei specii, denumite *lanatozide* au o structură chimică asemănătoare celor din frunzele de *D. purpurea*, deosebindu-se în general prin prezența unui radical acetil fixat la a treia moleculă de digitoxoză din catena glucidică.



lanatozida A

Desglucolanatozidele rezultate prin acțiunea digilanidazei se prezintă în două forme: α și β, care diferă între ele prin puterea rotatorie, forma cristalină etc. Cele două forme α și β nu prezintă nici un fel de diferență semnificativă în acțiunea lor cardiotonică.

Alături de lanatozidele A, B, C, D și E se găsesc heterozidele secundare rezultate prin hidroliza enzimatică a compușilor primari. Este de menționat că heterozidele din acest produs vegetal sînt scindate hidrolitic de o enzimă, digilanidaza, existente în frunzele de *D. lanata* iar în



	R1	R2	lanatozida
digitoxigenol	H	H	A
gitoxigenol	OH	H	B
digoxigenol	H	OH	C
diginatigenol	OH	OH	D
gitaloxigenol	OC(=O)H	H	E

Fig. 341 — Structurile chimice ale agliconilor

TABELUL 65

Heterozidele mai importante din frunzele de *Digitalis lanata*

Glicon	Glicozide				
	PURPUREAGLICOZIDA A (DESACETIL-LANATOZIDA A)	PURPUREAGLICOZIDA B (DESACETIL-LANATOZIDA B)	DESACETIL-LANATOZIDA C	DESACETIL-LANATOZIDA D	GLUCOGITALOXOZIDA
desacetilare → R-digitoxoză – digitoxoză – digitoxoză-Ac – β-glucoză (digilanidază)	LANATOZIDA A	LANATOZIDA B	LANATOZIDA C	LANATOZIDA D	LANATOZIDA E
R-digitoxoză – digitoxoză – digitoxoză-Ac (desacetilare)	ACETIL-DIGITOXOZIDA	ACETIL-GITOXOZIDA	ACETIL-DIGOXOZIDA	ACETIL-DIGINATINOZIDA	ACETIL-GITALOXOZIDA
	DIGITOXOZIDA	GITOXOZIDA	DIGOXOZIDA	DIGINATINOZIDA	GITALOXOZIDA
R-digitoxoză – digitoxoză	DIGITOXIGENOL-BIS-DIGITOXOZIDA	GITOXIGENOL-BIS-DIGITOXOZIDA	DIGOXIGENOL-BIS-DIGITOXOZIDA	DIGINATIGENOL-BIS-DIGITOXOZIDA	GITALOXIGENOL-BIS-DIGITOXOZIDA
R-digitoxoză	DIGITOXIGENOL-MONO-DIGITOXOZIDA	GITOXIGENOL-MONO-DIGITOXOZIDA	DIGOXIGENOL-MONO-DIGITOXOZIDA	DIGINATIGENOL-MONO-DIGITOXOZIDA	GITALOXIGENOL-MONO-DIGITOXOZIDA
R = AGLICON	DIGITOXIGENOL	GITOXIGENOL	DIGOXIGENOL	DIGINATIGENOL	GITALOXIGENOL
R-digitaloză	ODOROZIDA H	STROSPEZIDA	—	—	VERODOXOZIDA
R-digitaloză – glucoză	—	DIGITALINUM VERUM	—	—	GLUCO-VERODOXOZIDA

urma desacetilării devin sensibile şi faţă de enzimele din frunzele de *D. purpurea*. S-a stabilit că heterozidele din *D. lanata* sînt mai termostabile şi mai rezistente la acţiunea enzimelor decît cele din *D. purpurea*. Prin hidroliza acidă se obţin 5 tipuri de agliconi.

În tabelul 65 sînt redate sinoptic modul de degradare hidrolitică al glicozidelor cardiotonice din *D. lanata* cu denumirile lor.

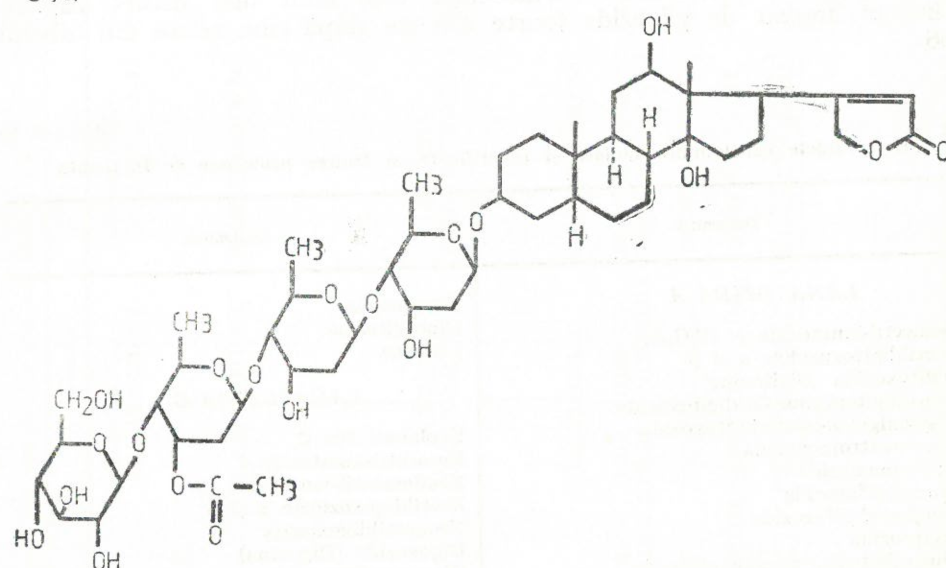
Spectrul hiterozidelor cardiotonice este mult mai divers cuprinzînd un număr de glicozide foarte diferite după cum reiese din tabelul 66.

TABELUL 66

Heterozidele cardiotonice izolate şi identificate în frunze proaspete de D. lanata

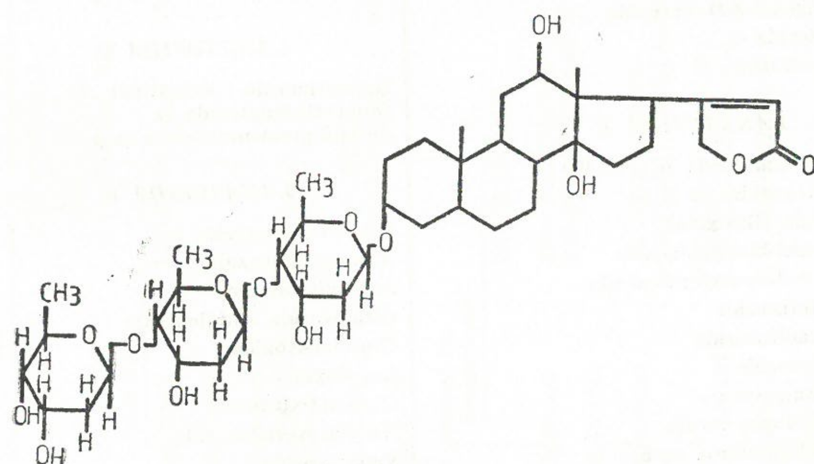
Denumirea	Denumirea
LANATOZIDA A	Strospezida
Desacetil-lanatozida A (P.G.A.)	Glucogitorina
Acetildigitoxozidele α şi β	Gitorina
Digitoxozida (Digitoxina)	*LANATOZIDA C*
Glucodigitoxigenol-bisdigitoxozida	Neolanatozida C
Digitoxigenol-monodigitoxozida	Desacetil-lanatozida C
Glucoevatromonozida	Neodesacetil-lanatozida C
Evatromonozida	Acetildigoxozidele α şi β
Glucodigifucozida	Neoacetildigoxozida
Neoglucodigifucozida	Digoxozida (Digoxina)
Digiprozida	Gluconeodigoxozida
Glucodigitoxigenol-alometilozida	Neodigoxozida (Neodigoxina)
Digitoxigenol-alometilozida	Glucodigoxigenol-bisdigitoxozida
Glucodigitoxigenol-glucometilozida	Digoxigenol-bisdigitoxozida
Digitoxigenol-glucometilozida	Glucodigoxigenol-monodigitoxozida
Glucodigitoxigenol-acetilglucometilozida	Digoxigenol-monodigitoxozida
Digitoxigenol-6-desoxiglucozida	Digoxigenol-tetradigitoxozida
Digitoxigenol-β-D-glucozida	*LANATOZIDA D*
Odorobiozida G	Diginatinozida (Diginatina)
Neoodorobiozida G	Desacetil-lanatozida D
	Acetildiginatinozidele α şi β
LANATOZIDA B	*LANATOZIDA E*
Desacetil-lanatozida B (P.G.B.)	Desacetil-lanatozida E
Acetilgitoxozidele α şi β	(Glucogitaloxozida)
Gitoxozida (Gitoxina)	Acetilgitaloxozida
Gitoxigenol-bisdigitoxozida	Gitaloxozida (Gitaloxina)
Gitoxigenol-monodigitoxozida	Glucolanatoxina
Glucogitofucozida	Lanatoxina
Gitoxigenolfucozida	Glucoverodoxozida
Glucogitorozida	Neoglucoverodoxozida
Digitalinum verum	Verodoxozida
Neodigitalinum verum	
16-acetildigitalinum verum	

Conținutul în lanatozidele A, B și C este variabil. În general predomină heterozidele din seria A care reprezintă 40—55% din total (lanatozida A 80—240 mg%), urmate de heterozidele din seria C 25—35% (lanatozida C 80—200 mg%, care este cea mai importantă), apoi heterozidele din seria B (15—20%) și E, (digitalinum verum, glucogitorozida, glucolanatoxina și glucoverodoxina care se găsesc în cantități de 20—120 mg%).



lanatozida C

S-au depistat o serie de chemotaxoni în care predomină lanatozidele din seria A, B, C, C/BA.



digoxozida (digoxina)

Din cele prezentate rezultă că din extracția acestui material vegetal se obține pe lîngă digoxozidă (digoxină) și digitoxozidă (digitoxină). Întrucît digoxina este cardiotonicul cel mai folosit în terapeutică, necesarul de digitoxină scade progresiv pe plan mondial. Pentru folosirea stocurilor de digitoxină din industria extractivă s-au întreprins multe cercetări. Prin semisinteză microbiologică s-a realizat grefarea hidroxilului la C_{12} în molecula digitoxinei iar mai recent s-a constatat că prin adăugarea digitoxinei unor medii nutritive pentru culturi celulare de *D. lanata* ea este transformată în cursul unor reacții de glicozidare, acetilare și hidroxilare într-o serie de compuși, reacția cea mai importantă fiind cea de hidroxilare în poziția 12—β, cînd se obține digoxina.

Utilizînd în locul digitoxinei adăugate mediului de cultură, β-metil-digitoxină, 12-β-hidroxilarea substratului la β-metildigoxină reprezintă singura reacție ce are loc, în cazul în care se folosește cultura celulară de *D. lanata* tulpina 291. Astăzi aceasta reprezintă o metodă de obținere prin semisinteză a β-metildigoxinei.

Lucrări de ameliorare genetică efectuate în țara noastră au condus la obținerea de soiuri care conțin pînă la 1,29 g% cardenolide totale. Cu conținutul cel mai ridicat în heterozide cardiotonice s-au dovedit frunzele de anul I, în vîrstă de trei luni, indiferent de epoca la care au fost recoltate.

Cercetări privind compoziția chimică a frunzelor obținute din culturi, făcute în țara noastră, au fost efectuate de Calcandi V. și colab., 1961, Silva F. și colab., 1965, 1967 iar Creangă E. și colab. au întreprins cercetări pentru extragerea unui total glicozidic, metodă aplicată pe cale industrială (Platforma de extragere, S. C. Antibiotica Iași).

b. *Heterozide necardiotonice.* Dintre saponozide, care sînt identice cu cele din *D. purpurea,* predomină tigonozida. Heterozidele digitanolice nu sînt așa numeroase ca la *D. purpurea,* sau, cel puțin, nu au fost identificate pînă în prezent decît în număr mai mic. Amintim diginina, digifoleina, lanofoleina, digipronina, purpnina. Dintre compușii sterolici identificați mai amintim stigmasterolul, campesterolul și colesterolul, împreună cu triterpenele tetraciclice, cicloartenol și 24-metilcicloartenol.

Flavonele sînt reprezentate în frunzele de *D. lanata* prin luteolina (digitoflavona), scutelarina, dinatinozida (hispidulina sau 6-metoxi-scutelarina), 3'-metoxi-dinatinozida, 5,7,4'-trihidroxi-6,3'-dimetoxi-flavona.

Compușii antrachinonici identificați sînt derivați a trei structuri principale (vezi și tabelul 67).

S-au mai pus în evidență enzime ca digilanidaza, care transformă heterozidele primare în secundare și alte enzime hidrolizante. Au mai fost identificate acetilcolina (1 mg%), colina, niacina, vit. C (105—114 mg% în primul an de vegetație și 73—93 mg% în al doilea an).

Compuși anorganici. Frunzele conțin 7—8% cenușe și microelemente cum sînt Cu, Mo, Mn, Ni, V, S, Ba și Co (0,029—0,036 mg%). Semințele conțin pînă la 0,56% cardenolide, iar saponine între 2,11—4,38%.

Reacțiile de identificare sînt identice cu cele de la *D. purpurea.*

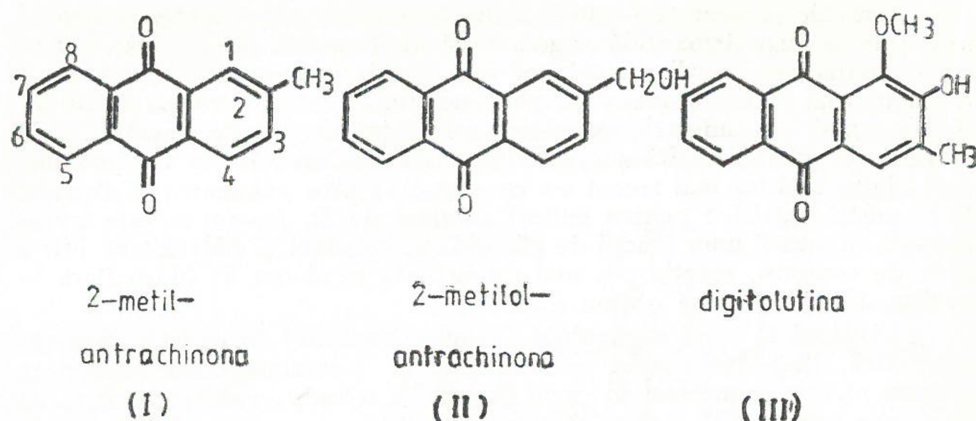


Fig. 342 — Structurile chimice ale agliconilor antrachinonici

TABELUL 67

Compuşii antrachinonici din *D. lanata*

Denumirea	Structura de bază	Substituenţi
—	I	1-metoxi
—	I	3-metoxi
—	I	4-metoxi
Digitoluteina	I	1-metoxi-2-metil
—	I	3,4-dihidroxi
Izocrizofenol	I	1, 8-dihidroxi
Fomarina	I	4, 7-dihidroxi
Fomarin-7-metileter	I	4-hidroxi-7-metoxi
Digitopurpona	I	1, 4, 8-trihidroxi
Digiferrol	II	1, 4-dihidroxi
Ferruginol	II	1 (sau 4)-hidroxi
—	III	1-desmetil
—	III	7-metoxi

Dozarea. Conform prevederilor FR ed. a X-a.

Proprietăţi spectrale

TABELUL 68

Spectrele de absorbţie în UV a principalelor heterozide cardiotonice din *D. lanta*

Compusul	max. $(E^{1\%}_{1cm})$
Lanatozida C	230, 390, 480 (235, 295, 160 în H_2SO_4)
Desacetillanatozida C	235, 325, 390 (215, 120, 260 în H_2SO_4)
Digoxina	230, 320, 390, 490 (260, 225, 305, 210 în H_2SO_4)

Acţiune şi întrebuinţări. Glicozidele din *D. lanata* sînt de 3—4 ori mai active dar şi mai toxice decît cele din *D. purpurea.* Această activitate mărită este valabilă numai pentru heterozidele acetilate, radicalul acetil conferindu-le această calitate. Dovada acestei calităţi este atestată de faptul că prin acetilarea unor glicozide cardiotonice din alte plante (exemplu k-strofantozida), acestea devin mai active. Cea mai activă dintre heterozidele din *D. lanata* este lanatozida C care se caracterizează prin timpul scurt de latenţă datorită, în primul rînd, capacităţii sale reduse de a se fixa pe serumalbumine. Absorbţia intestinală este 40—50%, iar latenţa de 1—3 ore pe cale orală şi 10—30 minute i.v.

Adesea se foloseşte şi produsul de hidroliză al lanatozidei C, desglucolanatozida C sau acetildigoxozida, ca şi derivatul dezacetilat al acesteia, digoxozida (digoxina), condiţionate în diverse forme farmaceutice. Digoxina din tablete se absoarbe în proporţie de 60—70% iar din soluţie 80—85%. Efectul digitalic se instalează după aproximativ 15 minute de la administrare i.v. şi 1—3 ore pe cale orală, ajungînd la un prag maxim de activitate în 1—3 ore, respectiv 6—7 ore, acţiune care durează 5—8 zile.

Acţiunea cardiotonică a digoxinei regresează după aproximativ 18 ore şi dispare după 5—8 zile de la administrarea pe cale orală şi 3 zile pentru i.v. Eliminarea este mai rapidă la compuşii acetilaţi, deci şi pericolul de cumulare este mai mic. Acetildigitoxozida are cea mai scăzută capacitate de cumulare.

În cazul în care apar fenomene toxice, datorită supradozării, ele se manifestă prin tulburări digestive, tulburări ale ritmului cardiac şi uneori tulburări vizuale (imagini colorate în galben). Aceleaşi observaţii sînt valabile şi pentru heterozidele acetilate.

Se administrează în insuficienţă cardiacă, în fibrilaţie atrială, în doze de 2—4 ori mai mici decît cele prevăzute la *D. purpurea.* În orice caz, aceste doze nu pot fi stabilite decît de medicul specialist.

Industria de medicamente prepară LANATOSID C (sinonim cu Cedilanid-Sandoz şi Isolanid-Richter) condiţionat sub formă de drajeuri, soluţie apoasă, injectabilă şi picături. Sub numele de NIDACIL se înţelege acetildigitoxozida condiţionată sub formă de soluţie injectabilă, comprimate, picături şi supozitoare. Prin hidroliză enzimatică şi dezacetilarea lanatozidei C se obţine produsul DIGOXIN condiţionat în comprimate, soluţie injectabilă şi soluţie buvabilă.

Dintre produsele cu glicozide cardiotonice digoxina este cea mai folosită. Sub formă de injecţii i.v. se utilizează şi în tratamentul ocluziilor capilarelor oculare, care pot duce la pierderea vederii temporare sau totale. În tratamentul cu cardiotonice al persoanelor care datorită disfuncţiei renale sînt supuse dializei, se preferă digoxina deoarece este mai uşor manevrabilă decît alte digitalice care prezintă un risc de intoxicare mai mare.

În aritmia cardiacă a gravidelor, destul de frecventă, se apelează adeseori la digoxină faţă de care fătul este relativ rezistent. De asemenea trecerea digoxinei în laptele mamei nu are efecte asupra sugarului.

În profilaxia artimiei paroxistice se prescrie digoxina (2 × 0,125 mg/zi) în asociere cu chinidina (750—1000 mg/zi). Efectul acestei combinații este mult mai sigur decît simpla digoxină.

TABELUL 69

Alte medicamete cardiotonice administrate oral

Glicozida	Preparate	Dezavantaje	Biodisponibilitate
Digoxină (Digoxozidă) cu K^+ și Mg^{++}	LANICOR DIGACIN DIGI-TROM-CARDIN	Valoare medie	65—85%
Acetildigoxină Acetildigoxină cu K^+ și Mg^{++} Metildigoxină	NOVODIGAL SANDOLANID GLADIXOL LANITROP		

Bibliografie

1. RITZERT B. — M.M.W., 128 (7), 1986, 19.
2. WAGNER H. — Pharmazeutische Biologie, G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1985.
3. RUNGE M. — Dtsch. med. Wschr., 109, 1984, 959.
4. CUCU V., BODEA C., CIOACĂ C. — Tratat de biochimie vegetală vol. IV, Plante medicinale și aromatice, Ed. Academiei R.S.R., București, 1982.
5. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U. — Farmacognozie vol. IV, IMF Iași, 1982.
6. DOBRESCU D. — Farmacoterapie, Ed. Medicală, București, 1981.
7. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. — Farmacognozie, vo. I, IMF București, 1979.

9.3. Digitalis ambiguae folium

Sînt frunzele speciei indigene *Digitalis grandiflora* Mill. sin. *D. ambigua (Scrophulariaceae)* denumită popular degetăriță sau degetar, ce crește prin poieni de păduri de la cîmpie pînă în zona de munte. Portul său este mai înalt decît al speciei *D. purpurea*.

Frunzele sale sînt de formă oval lanceolată, mai late și mai mari decît cele de *D. lanata*, cu baza lată și pețiolul aripat. Marginea este dințată, nervația penată și prezintă peri pe fața inferioară.

Secțiunea transversală are o formă mult mai eliptică, epiderma feței dorsale prezentînd alături de perii glandulari bicelulari și peri tectori mai puțin numeroși ca la *D. purpurea*. Fiind verucoși, se rup ușor datorită friabilității și de obicei se văd, pe marginea secțiunii transversale, mai mult bazele perilor care se rup în timpul manipulărilor. În pulbere, majoritatea perilor tactori sînt de asemenea rupți.

Compoziția chimică a acestui produs a fost mai puțin studiată decît a celor provenite din celelalte specii tratate anterior. Au fost identificate glicozide ale digitoxigenolului, gitoxigenolului și digoxigenolului, unele din ele acetilate. De asemenea, digitanol glicozide. Frunzele mai conțin și 2% saponozide sterolice.

Acțiunea sa farmacodinamică este aceeași ca la *D. purpurea* însă cu toxicitate mai redusă, conform cercetărilor autorilor români C. Kallo, D. Gr. Constantinescu și V. Calcandi. Unii cercetători străini au găsit, în experimentări pe pisică sau porumbel, acțiuni farmacodinamice de numai 15—45% din standardul de *D. purpurea*.

Produsul este oficinal în ÇIS din care se obțin preparate industriale eficiente.

9.4. Strophanthi semen

Sînt semințele speciilor *Strophanthus kombé* Oliv., *Strophanthus gratus* Franch. și a altor specii de *Strophanthus (Apocynaceae)*, originare din Africa. *Strophanthus kombé* crește îndeosebi de-a lungul fluviului Zambezi, în pădurile tropicale din Africa răsăriteană, pînă în regiunea marilor lacuri. Este o liană cu frunze opuse sau verticilate, flori galbene cu petale prevăzute cu prelungiri în formă de panglică. Fructele sînt formate din două folicule divergente, lungi fiecare de 0,5 m în care se găsesc numeroase semințe păroase prevăzute cu egrete. În afară de specia amintită, genul mai cuprinde încă 40 unități sistematice, însă dintre ele au fost folosite, în scopuri medicinale, mai mult speciile *S. gratus* și *S. hispidus*.

Specia *S. gratus* este originară din Camerun și Gabon, cu tendință de extindere către Africa Orientală, pe cînd specia *S. hispidus* este, dimpotrivă, răspîndită în zonele de vest ale Africii, în Senegal, Gambia, Togo și Camerun.

Semințele diferitelor specii de *Strophanthus* au fost folosite de indigenii pahuini, din Africa răsăriteană și din zona lacurilor centrale, pentru obținerea unei otrăvi denumită „Iné", cu ajutorul căreia otrăveau vîrful săgeților de război sau de vînătoare (kombi).

Medicul Kirk, care a făcut parte din expediția lui Livingstone în Africa, în 1863, a luat probe din aceste semințe, probe pe care le păstra în același loc cu periuța de dinți. A observat că după spălarea dinților bătăile inimii se răreau, fapt ce a constituit prima indicație asupra acțiunii cardioactive a produselor de strofant. Adusă în Europa și studiată, otrava de săgeți a condus apoi la introducerea în terapeutică a produsului *Strophanthi* semen.

Obținerea produsului. Produsul utilizat în farmacie este obținut atît de la plantele spontane cît și din culturi. Deoarece fructul plantei producătoare este format dintr-o difoliculă divergentă, lungă de cca un metru, și care conține sute de semințe, se scot semințele, se curăță de egreta ce o poartă la capătul posterior, și se condiționează apoi după caz.

Caractere macroscopice. Sînt semințe oval lanceolate sau eliptic ascuțite, turtite, pe una din fețe mai bombate decît pe cealaltă față. Funiculul transformat în rafee devine vizibil sub forma unei exrescențe care por-

nește din locul de inserție al egretei sub care se găsește hilul. Egreta este formată dintr-un filament lung de cca 10 cm și care poartă la capăt un buchet de peri mătăsoși care-i ajută să plutească în aer. Semințele sînt acoperite de numeroși peri mătăsoși, culcați pe suprafața lor și îndreptați de la bază spre vîrf. Acești peri dau un aspect particular întregului produs. Au dimensiuni cuprinse între 3—5 mm lățime și 12—22 mm lungime.

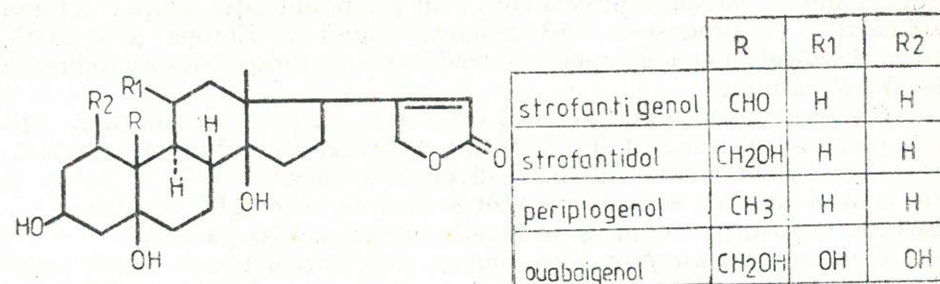
Semințele de *S. kombé* sînt cele mai lungi, 19—22 mm și colorate în verde-cenușiu datorită perilor care le acoperă. Cele mai mici sînt semințele de *S. hispidus*, 10—17 mm, și au o culoare brună. Semințele de *S. gratus* sînt glabre, lipsa perilor constituind un element distinctiv. Ele au un aspect ceros cu o colorație galbenă pînă la galben-brun. Mirosul este particular iar gustul foarte amar. În interior semințele conțin două cotiledoane oval-alungite.

Caractere microscopice. Într-o secțiune transversală se poate constata că la exterior sămînța are două tegumente. Cel extern este format din celule epidermice care, în majoritate, sînt transformate în peri lignificați, culcați pe suprafața seminței. Bazele lor, ca și celelalte celule epidermice au pereții laterali îngroșați.

Sub primul tegument se află tegumentul intern, format din numeroase celule turtite sau fusiforme, cu pereții subțiri, suprapuse, alcătuind stratul hrănitor. În continuare, în secțiune se găsește un endosperm format din celule cu pereții subțiri și apoi cele două cotiledoane. În pulberea clarificată cu cloral hidrat se pot observa fragmente din tegumentul extern ce conține celule poligonale cu pereții laterali puternic îngroșați, fragmente de peri lignificați care s-au sfărîmat în timpul pulverizării, precum și fragmente formate din celule poliedrice provenite din endosperm și din cotiledoane, care conțin picături de ulei gras și aleuronă.

Reacții histochimice. Dacă se taie pe mijloc o sămînță de *S. kombé* și pe secțiunea proaspătă se aduce o picătură de acid sulfuric 80%, țesuturile endospermului și cotiledoanelor se colorează în verde. Aceeași reacție o dau și semințele de *S. hispidus*, pe cînd cele de *S. gratus* sau alte specii dau o colorație roșie sau diferită.

Compoziție chimică. Principiile active din semințele de *Strophanthus* sînt formate din heterozide cardiotonice denumite strofantozide, sau strofantine după denumirea mai veche. Conținutul în heterozide cardiotonice poate să ajungă la 8 pînă la 10%. La baza acestor heterozide stau patru agliconi (genoli). Semințele de *S. kombé* conțin heterozide cardiotonice derivînd de la primii trei agliconi:



	R	R1	R2
strofantigenol	CHO	H	H
strofantidol	CH2OH	H	H
periplogenol	CH3	H	H
ouabaigenol	CH2OH	OH	OH

Fig. 343 — **Structurile chimice ale agliconilor din semințele de strofant**

a. glicozida primară este k-strofantozida-γ (k-strofantina), care prezintă la C_{10} o aldehidă, un hidroxil la C_5 și o catenă glucidică formată dintr-o moleculă de cimaroză, una de β-glucoză și ultima din α-glucoză legată de hidroxilul de la C_3.

Dacă asupra k-strofantozidei γ acționează o α-glicozidază, ea va hidroliza legătura α-glicozidică, eliminînd molecula terminală de α-glucoză. În felul acesta se obține o glicozidă secundară cu o moleculă de glucoză mai puțin în catena glucidică, denumită k-strofantozida β. Dacă în continuare acționează o β-glucozidază, este desprinsă din catena glucidică și β-glucoza, rezultind o glicozidă cu o singură moleculă de cimaroză denumită k-strofantozida α sau cimarozida.

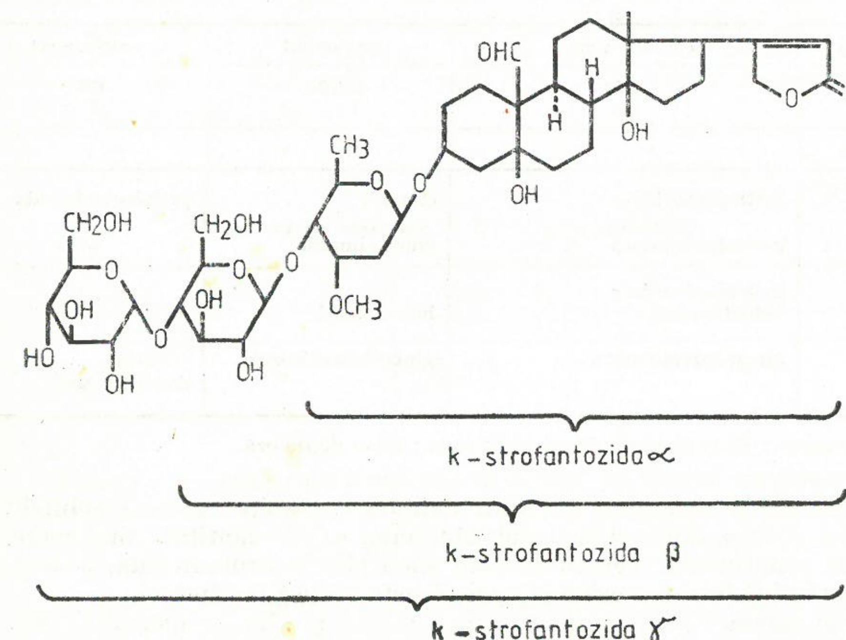


Fig. 344 — **Structurile heterozidelor dominante**

Prin hidroliză acidă se obțin cele trei oze (din strofantotrioza) și k-strofantigenolul. Catena glucidică a k-strofantigenolului poate fi formată însă și din alte oze. Astfel, dacă partea glucidică este formată din digitoxoză, glicozida rezultată se numește heleveticozidă iar dacă este formată din digitoxoză și glucoză, glucohelveticozida.

b. Alături de glicozidele k-strofantigenolului se mai găsesc în semințele de strofant, în cantități mai reduse, și alte glicozide cardiotonice care au ca aglicon strofantidolul. Acesta are deci patru hidroxili grefați pe molecula sa, ceea ce îi conferă o mai mare solubilitate în apă. În funcție de numărul și natura ozelor lanțului glucidic rezultă următoarele heterozide:

R—O—cimaroză: cimarol

R—O—cimaroză—glucoză: gluco-cimarol

R—O—digitoxoză : helveticozol

R—O—digitoxoză—glucoză : gluco-helveticozol.

c. În sfîrșit, o a treia serie de heterozide cardiotonice, au ca aglicon periplogenolul. Acesta, spre deosebire de k-strofantigenol, are la C_{10} un radical metil, restul structurii fiind identică cu a strofantigenolului. El stă la baza următoarelor glicozide :

R—O—cimaroză : priplocimarozida

R—O—digitaloză : emicimarozida

Pentru a sintetiza gruparea și relațiile structurale dintre principalele glicozide cardiotonice din semințele de *S. kombé* le redăm tabelul sinoptic 70.

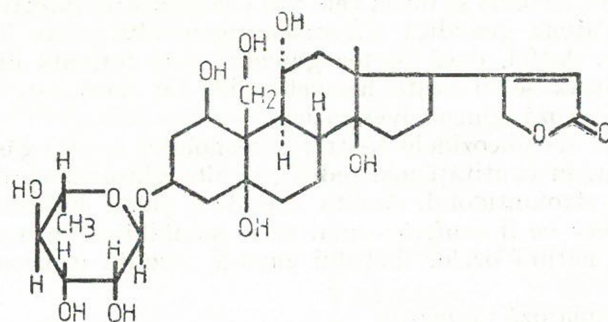
TABELUL 70

aglicon	k-strofantigenol	strofantidol	periplocigenol
C_{10}	CHO |	CH_2OH |	CH |
glicon			
—Ci	k-strofantozida-α	cimarol	periplocimarozida
| Gl	k-strofantozida-β	gluco-cimarol	—
| Gl	k-strofantozida-γ	—	—
—Dx	helveticozida	helveticozol	—
| Gl	gluco-helveticozida	gluco-helveticozol	—
—Dl	—	—	emicimarozida

Ci = cimaroză ; Gl = glucoză ; Dx = digitoxoză ; Dl = digitaloză

Deoarece cimarolul prezintă calități deosebite datorită solubilității însăși a agliconului, s-a încercat obținerea sa, în cantitate mai mare, pe cale de semisinteză. Pentru aceasta s-a izolat k-strofantozida, a fost hidrolizată pînă la cimarozidă și apoi aceasta redusă la cimarol.

În semințele de strofant se mai găsesc și alte componente, fără acțiune cardiotonică, și în primul rînd ulei gras, care poate să constituie pînă la 30% din conținutul lor. De asemenea, mai conțin colină, rezine, mucilag și trigonelină.



g-strofantozida

Semințele de *S. hispidus* conțin aceleași glicozide ca și *S. kombé*. La o mare parte din cimarozida existentă în acest produs, se oxidează gruparea aldehidică de la C_{10}, transformîndu-se în acidul corespunzător, acidul cimarilic.

Semințele de *Strophanthus gratus* conțin pînă la 8% heterozide cardenolidice, din care peste 90% reprezintă g-strofantozida (ouabaina sau ouabaiozida). Aceasta prin hidroliză acidă se scindează în ouabaigenol (ouabaigenină) și ramnoză. Ouabaina (g-strofantozida) a fost izolată prima dată în rădăcinile de *Acocanthera ouabaio* Cath. (*Apocynaceae*) planta originară de pe coasta Africii Orientale.

Reacții de identificare. Glicozidele cardiotonice din produs pot fi identificate prin reacția Keller—Kiliani, Bial sau Baljet, dar mai ales prin cromatografie în strat subțire, folosind ca adsorbant silicagel G. Merck (plăci activate), sistem de solvenți : acetat de etil-piridină-apă (5 : 1 : 4), iar ca revelator : 1) acid sulfuric conc. (UV) ; 2) reactiv Kedde (vizibil).

Proprietăți spectrale

TABELUL 71

Spectrul de absorbție în UV al g-strofantozidei

Compusul	max. λ_{nm}	$(E^{1\%}_{1\,cm})$
g-strofantozida (ouabaiozida)	240, 325, 515	(450, 215, 80 în H_2SO_4 0,1 N)

Dozare. Se poate folosi metoda biologică de dozare ca pentru toate celelalte glicozide cardiotonice, prevăzută de FR ed. a IX-a. Pentru k-strofantozidă, V. Calcandi a pus la punct o metodă de dozare selectivă, care utilizează cromatografia pe hîrtie.

Acțiune și întrebuințări. Glicozidele din *Strophanthus* au o toxicitate mai redusă la administrarea pe cale orală, decît la administrare pe cale injectabilă. Prezintă, de asemenea, o acțiune secundară diuretică.

Aceste glicozide avînd grefat pe agliconul lor un hidroxil în plus la C_5 sînt mai solubile și au acțiune mai rapidă dar de mai scurtă durată, decît cele din frunzele de digitală. Nu se cumulează în organism și astfel nu ajung la doze toxice, prin administrare repetată. Cea mai energică și rapidă acțiune o are g-strofantina (g-strofantozida sau ouabaiozida).

Injectată intravenos, strofantina este indicată în insuficiența cardiacă acută, cu astm cardiac și edem pulmonar. În colapsul cardiocirculator, ca urmare al unei insuficiențe acute a cordului stîng sau drept, în cordul pulmonar acut, în cordul pulmonar cronic cu eventuale semne de insuficiență cardiacă, strofantina este indicată în special în asociere cu diuretice. În edemul pulmonar acut cu semne de insuficiență cardiacă, se administrează intravenos 0,125—0,250 mg strofantină pe zi, ceea ce conduce la rărirea sau chiar dispariția crizelor. În infarctul miocardic, cu semne de insuficiență cardiacă dreaptă sau stîngă, strofantina se administrează

în doze mici, 0,125—0,250 mg, diluată în 10 ml ser fizologic şi injectată lent, remarcîndu-se prin acţiunea sa rapidă, efectul bradicardizant blînd şi lipsă de cumulare în cord.

Tratamentul cu strofantină este la fel de indicat în angor pectoris, ca şi în angina de decubit, pe cînd în angina de efort nu poate fi utilizat.

După alte indicaţii, strofantina împreună cu diuretice, poate fi asociată la terapia tiroidiană, în tratamentul mixedemului cu arterioscleroză coronariană şi cu semne grave de decompensare cardiacă.

Pe cale intramusculară sau rectală, strofantina este indicată în tratamentul prelungit, înregistrîndu-se rareori fenomene de cumulare.

Seminţele ca atare nu sînt folosite. Se prepară tinctura alcoolică sau servesc pentru extragerea heterozidelor pure. În ultimul timp tinctura nu se mai prescrie din cauza degradării heterozidelor în stomac şi intestin.

Industria de medicamente prepară soluţia apoasă injectabilă conţinînd 0,25 mg k-strofantozidă (fiola de 1 ml) sub numele de CASTROSID, indicată în urgenţele cardiovasculare, ca edem pulmonar acut, insuficienţă cardiacă acută. De asemenea prepară fiole de 2 ml de STROFANTINĂ (ouabaiozidă), în concentraţii de 0,25 mg/ml, pentru adulţi şi de 0,125 mg/ml, pentru copii. Se administrează în astm cardiac şi edem pulmonar acut, în insuficienţă cardiacă congestivă ce apare în cursul unor boli febrile severe.

Perlingual se administrează în profilaxia infarctului miocardic. În doze mari poate produce aritmii cardiace iar în unele cazuri fibrilaţii ventriculare letale.

Din unele specii de *Strophanthus*, neutilizate în terapeutică, au fost izolate glicozide a căror genoli, datorită prezenţei de hidroxili sau cetone la C_{11} şi C_{12}, au servit la semisinteza hormonilor corticoizi. Astfel, sarmentozida din *S. sarmentosus*, a fost unul din primii compuşi sterolici de origine vegetală din care s-a obţinut, prin semisinteză, cortizonul.

Apocynum cannabinum L. (Apocynaceae) este o plantă ierbacee vivace, originară din America de Nord.

Rizomii acestei specii poartă tulpini anuale cu frunze opuse, lanceolate şi flori grupate, albe sau roz. Fructele sînt folicule.

Compoziţie chimică. Conţine heterozide cardenolidice: cimarozidă (= k-strofantozidă α), apocanozidă şi cianocanozidă. A mai fost izolată apocianina, o heterozidă necardiotonică.

Acţiune şi întrebuinţări. Produsul are proprietăţi cardiotonice, diuretice, emetocatartice şi antitumorale. A fost înscris în Farmacopeea Statelor Unite fiind folosit sub formă de pulbere (0,3—0,5 g), tinctură sau extract fluid.

Bibliografie

1. GRIGORESCU E., STĂNESCU U. — Farmacognozie IV, IMF Iaşi, 1982, 163.
2. CIULEI I. şi col. — Farmacognozie I, IMF Bucureşti, 1979, 196.

9.5. Convallariae herba

Reprezintă partea aeriană înflorită, sau lipsită de flori, a speciei *Convallaria majalis (Liliaceae)* denumită popular mărgăritărel sau lăcrămioare. Cînd nu este însoţit de flori, produsul se reduce la frunze. *Convallaria majalis* este o plantă perenă răspîndită în zona temperată, cu un rizom orizontal, din care se dezvoltă 2—3 frunze oval-lanceolate, cu nervaţia paralelă şi marginile întregi. Tulpina se termină cu un racem unilateral de flori albe urceolate. Creşte prin locuri umbroase, pe terenuri silicioase. Se cultivă ca plantă ornamentală.

Obţinerea produsului. Conform normativelor, planta ar trebui recoltată în timpul înfloririi odată cu tulpina floriferă. Deoarece florile de lăcrămioare constituie obiectul unui comerţ ambulant, foarte rar se întîlnesc flori în produsul condiţionat în scopuri medicinale.

După recoltare, produsul se întinde în strat subţire şi se usucă, de obicei în uscătoare artificiale, la 60—105 °C. În cazul în care uscarea nu se face în mod corespunzător, atît culoarea frunzelor, cît şi a florilor se schimbă.

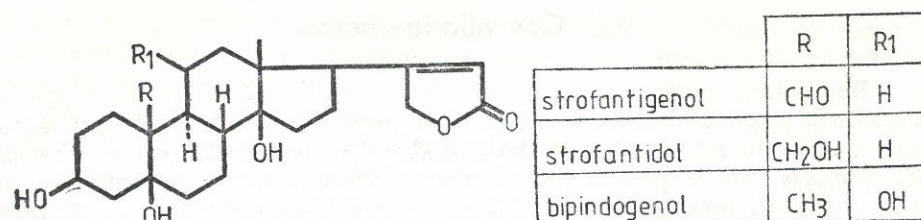
Caractere macroscopice. Tulpinile florifere de formă triedrică sînt de culoare verde închis şi poartă un racem terminal, unilateral, alcătuit din 3—8 flori de culoare albă, uneori cu o nuanţă uşor gălbuie. Florile cupuliforme, pe tipul trei, sînt alcătuite dintr-un perigon petaloid din şase piese cu şase stamine şi un ovar super, trilocular. Frunzele întregi, sînt mai mari decît tulpina floriferă, au formă eliptică şi nervaţia paralelă. Sînt lungi de 12—15 cm şi late de 4—6 cm. La bază, atît frunzele cît şi tulpinile, sînt acoperite de teci membranoase de culoare brună. Produsul vegetal este lipsit de miros iar gustul este foarte amar.

Caractere microscopice. Secţiunea transversală în frunză prezintă o structură heterogen asimetrică, cu celule palisadice dispuse paralel cu celule epidermice şi perpendiculare faţă de nervuri. Celulele epidermice sînt de formă dreptunghiulară, alungite, cu numeroase stomate rotunde. Fascicolul libero-lemnos este colorateral, protejat de un periciclu sclerificat, ansamblu ce ocupă tot spaţiul dintre cele 2 epiderme. În mezofil se pot observa rafidii de oxalat de calciu şi cristale aciculare mari, de obicei asociate cîte două.

Pulberea sau fragmentele de frunze clarificate şi zdrobite se caracterizează prin celule epidermice mari, dreptunghiulare, stomate mici rotunde, aşezate între două celule epidermice la capătul acestora, prin dispoziţia palisadei faţă de epidermă şi axul longitudinal al frunzei, rafidii şi cristale aciculare de oxalat de calciu. Se mai pot întîlni elemente din floare (celule epidermice cu papile, polen fără ornamentaţii, endoteciu etc.).

Impurificări. Frunzele de mărgăritar pot fi confundate cu frunzele de *Polygonatum officinale, P. multiflorum, P. latifolium* etc. (pecetea lui Solomon).

Compoziţia chimică. Produsul conţine peste 30 heterozide cardiotonice în cantităţi de 0,2—0,4% (0,2—0,3% în frunze şi 0,4% în flori). Cele mai importante sînt: glucoconvalozida, convalozida, convalatoxozida, glucoconvalatoxolozida, convalatoxolozida, cheirotoxol, desglucocheirotoxol şi lokundiozida, care au la bază următorii trei agliconi: stofantigenol, strofantidol şi bipindogenol.



	R	R1
strofantigenol	CHO	H
strofantidol	CH_2OH	H
bipindogenol	CH_3	OH

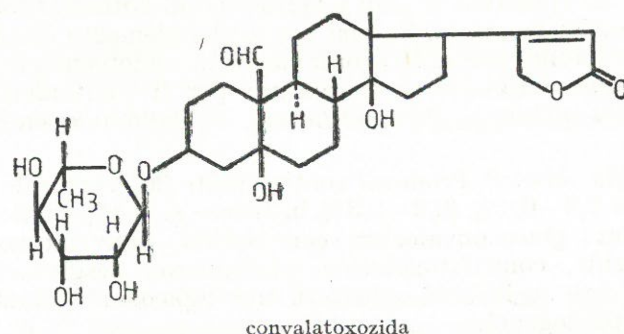
Fig. 345 — Structurile chimice ale agliconilor

Relațiile dintre structura și denumirea heterozidelor menționate sînt redate în tabelul de mai jos:

TABELUL 72

Heterozida	Agliconul	Catena glucidică
Glucoconvalozida	strofantigenol	ramnoză—glucoză—glucoză
Convalozida	(convalatoxigenol)	ramnoză—glucoză
Convalatoxozida		ramnoză
Glucoconvalatoxolozida	strofantidol	ramnoză—glucoză
Convalatoxolozida (convalatoxol)		ramnoză
Cheirotoxol		gulometiloză—glucoză
Desglucocheirotoxol		gulometiloză
Lokundiozida	bipindogenol	ramnoză

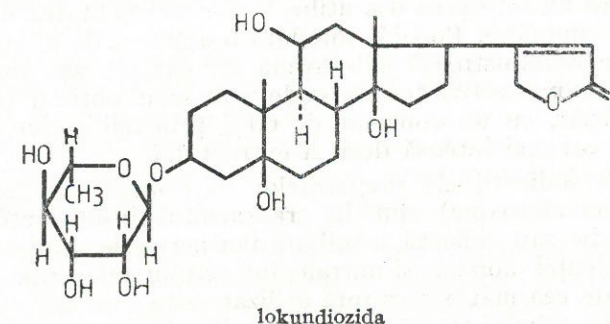
Convalatoxozida sau convalatoxina (3 α-L-ramnozida k-strofantigenolului) care reprezintă 40—45% din totalul heterozidic este una din cardiotonicele cele mai active. S-a constatat că este mai activă ca g-strofantina și de aproximativ cinci ori mai activă decît digitoxina. Ea are și o acțiune diuretică, se elimină repede, nu se cumulează și poate fi ușor manevrată. Din aceeași grupă, ulterior au fost izolate alte două glicozide, glucoconvalozida (glicozida primară) și convalozida (47% din total), care diferă doar prin numărul de oze în catena glucidică, așa cum rezultă din tabelul de mai sus.



convalatoxozida

A doua grupă o reprezintă glicozidele strofantidolului și anume glucoconvalatoxolozida și convalatoxolozida denumit inițial convalatoxol (20% din total), cheirotoxolul și desglucocheirotoxol. Neoconvalatoxolozida este un izomer al glucoconvalatoxolozidei (L. Bacivarov, N. F. Komisarenko, 1977).

Prin cercetări mai recente s-a stabilit că alături de convalatoxozidă se află, tot ca glicozidă principală în frunzele și florile de lăcrămioare, lokundiozida care este 3 α-L-ramnozida bipindogenolului. Acesta a fost identificat mai întîi, în semințele de *Strophanthus sarmentosus*. Lucrînd pe

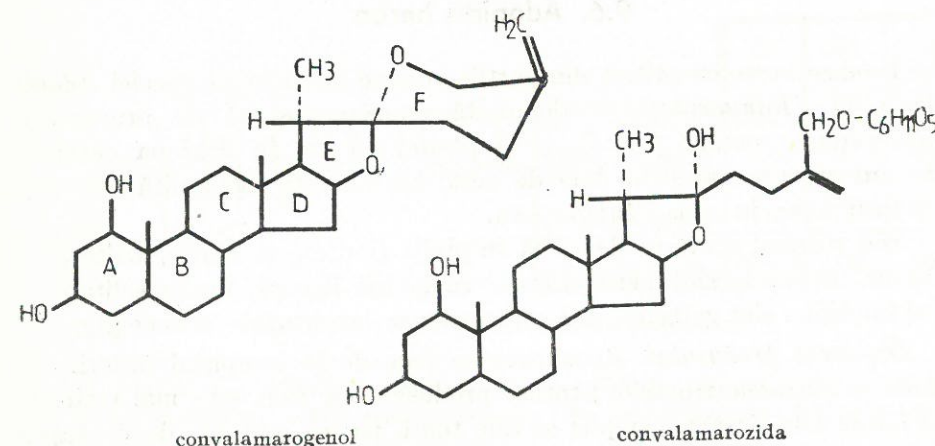


lokundiozida

probele recoltate din toată Europa, inclusiv din țara noastră, M. Wichtl (1967) a pus în evidență această heterozidă, uneori mai bine reprezentată cantitativ decît convalatoxozida.

Este de menționat că heterozidele acestui produs diferă de zona geografică unde crește planta. Produsul provenit de la plantele din Europa de vest și nord-vest conțin în principal convalatoxină. Plantele ce cresc în Europa centrală dau un produs ce conține convalatoxină și lokundiozidă iar cele din Europa de est, convalatoxină și convalozidă.

Din grupa necardiotonicelor a fost identificată o saponină, convalarozida, existentă în frunze și părțile subterane, cu proprietăți purgative. Agliconul său, convalamarogenolul (convalamarogenina), are structura următoare:



convalamarogenol convalamarozida

Convalamarozida este un covalamarogenol cu ciclul F deschis (fără structură spirostanică) şi al cărui metilol format în catena laterală este glicozidat. De curînd au mai fost identificaţi şi alţi agliconi: convalagenolul A şi convalagenolul B.

În inflorescenţe şi frunze au fost identificate şi o serie de flavonozide (A. Elbanowska, 1973): cvercetol-3-galacto-ramnozida, cvercetol-3-galacto-ramno-4'-arabinozida, izoramnetol-3-galacto-ramnozida, izoramnetol-3-galactoramno-4'-ramnozida.

Acţiune şi întrebuinţări. În terapeutica din ţara noastră produsul *Convallariae herba* nu este prea des utilizat, deşi are calitatea de a acţiona rapid fără să se cumuleze. Posedă, totodată o acţiune, de dilatare a vaselor coronare. Se administrează sub formă de extract sau tinctură, care se absorb bine. Cea mai activă formă s-a dovedit sucul obţinut din presarea produsului proaspăt, cu un conţinut de 60% principii active, care are o acţiune de două ori mai intensă decît a extractului.

Principalele indicaţii ale preparatelor de *Convallaria*, inclusiv convalatoxozida (convalatoxina) sînt în tratamentul insuficienţei cardiace, de gravitate medie sau ridicată, a tulburărilor nervoase cardiace, leziunilor cardiace, insuficienţei aortice şi mitrale, infarctului miocardic şi scleroza coronariană. Poate cea mai importantă utilizare este cea din tratamentele interdigitalice. Se administrează şi în cazurile de hipersensibilitate faţă de digitalice.

Rizomii şi rădăcinile de lăcrămioare, *Convallariae rhizoma* sînt folosite pentru aceleaşi scopuri ca şi frunzele, mai ales în SUA. Sînt mai puţin active însă decît partea aeriană.

Bibliografie

GRIGORESCU EM., CIULEI I., STĂNESCU U. — Index fitoterapeutic, Ed. Medicală Bucureşti, 1986, 63.

9.6. Adonidis herba

Produsul este constituit din părţile aeriene înflorite ale speciei *Adonis vernalis* L. *(Ranunculaceae)*, denumită popular ruşcuţă de primăvară, plantă perenă, comună prin fîneţe şi păşuni uscate, în Europa centrală şi de sud-est, precum şi în Asia de vest. La noi este răspîndită mai ales în Transilvania, în zona Cluj-Napoca.

Din rizomul scurt se dezvoltă tulpinile florifere şi sterile, înalte pînă la 50 cm. Frunzele sînt penat-sectate cu lacinii lineare, florile solitare în vîrful tulpinilor sînt galbene aurii, strălucitoare iar fructele achene grupate.

Obţinerea produsului. Recoltarea se face de la începutul înfloririi şi pînă la scuturarea fructelor; totuşi produsul cu flori este mai estimat. Cînd florile s-au deschis complet se taie toată partea aeriană, de deasupra

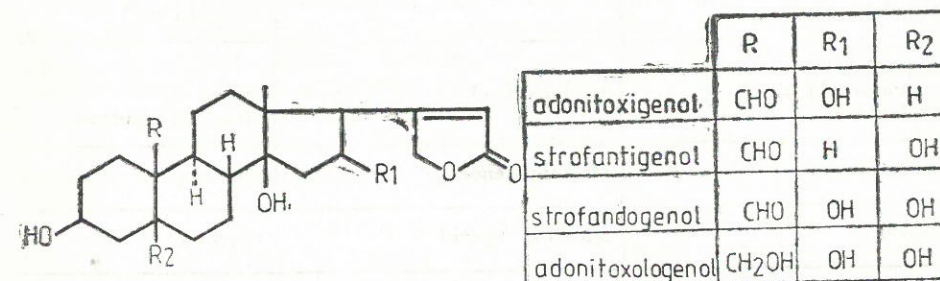
frunzelor solzoase. Uscarea se face imediat, la umbră, sau pe cale artificială, la 50—60 °C, pentru a se evita hidroliza principiilor active. De foarte multe ori se usucă în buchete atîrnate la grinzile podurilor.

Caractere macroscopice. Produsul este format din tulpini fertile, cilindrice, simple sau ramificate cu frunzele alterne, sesile şi glabre de formă palmat sectată cu 5 lobi, doi inferiori mai scurţi şi trei superiori, aproape egali. Lobii inferiori sînt penat sectaţi iar cei superiori bipenat sectaţi, în segmente înguste, filiforme, acuminate. Florile de culoare galbenă sînt mari şi solitare, terminale şi regulate. Ele au un diametru de aproximativ 3,5 cm. În produsul uscat, de obicei, petalele sînt decolorate. Caliciul de culoare verde este format din 5 sepale păroase, ovate, cu dinţi rari. Corola este alcătuită din 19—20 petale libere, de formă oval alungită. Androceul este format din numeroase stamine situate la baza receptacolului. Fructul globulos este format din receptacol pe care sînt dispuse numeroase achene cenuşiu-verzui, prevăzute cu un rostru recurbat (restul stilului).

Mirosul produsului lipseşte, iar gustul este amar.

Caractere microscopice. În pulbere sau preparatul zdrobit şi clarificat se pot observa fragmente clorofiliene cilindrice, provenite din laciniile frunzelor, cu celule epidermice alungite ai căror pereţi sînt puternic ondulaţi şi au cuticula pliată. La vîrful laciniilor, pe epiderma superioară, se găseşte o stomată acviferă. Celulele epidermice de pe tulpini sînt mai lungi şi prezintă aceleaşi caractere. Pe frunze se pot întîlni rari peri tectori, unicelulari, simpli. Dintre elementele caracteristice florilor se întîlnesc celule epidermice, grăunţe de polen fără ornamentaţii, endoteciu etc. Din fructe sînt caracteristice fragmentele de endocarp cu îngroşări moniliforme.

Compoziţia chimică. *Adonidis herba* conţine 0,25% heterozide cardiotonice: adonitoxozida, acetil-adonitoxozida, cimarozida, k-strofantozida-β, vernadiginozida, adonitoxol, care au ca bază agliconii de mai jos. Adonitoxozida (adonitoxina), glicozida principală care reprezintă cca 15—20% din total, este ramnozida adonitoxigenolului, un izomer al k-strofantigenolului de care se deosebeşte prin prezenţa unei grupări hidroxilice la

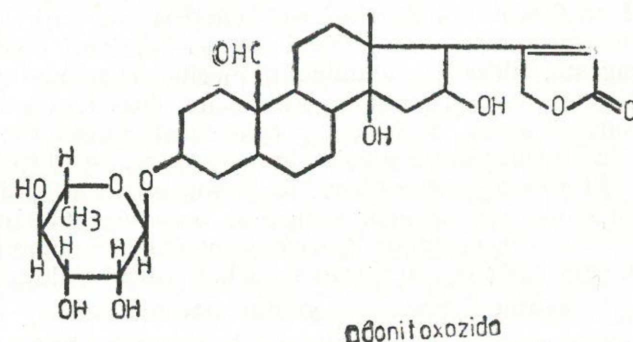


	R	R1	R2
adonitoxigenol	CHO	OH	H
strofantigenol	CHO	H	OH
strofandogenol	CHO	OH	OH
adonitoxologenol	CH2OH	OH	OH

Fig. 346 — Structurile chimice ale agliconilor

C_{16} în loc de C_5. Adonitoxigenolul se mai găseşte glicozidat cu o ramnoză acetilată rezultînd acetil-adonitoxozida [3-adonitoxigenol-(2-acetil)-ramnozida].

Dintre glicozidele cu aglicon k-strofantigenolic s-au izolat cimarozida (cimarina) și k-strofantozida-β identice cu cele din semințele de *Strophanthus kombé*, prima reprezentînd 5—6% iar a doua 7,5—10% din totalul glicozidic. O altă glicozidă denumită vernadigenozida (3β-D-diginozida



121. adonitoxozida (adonitoxina)

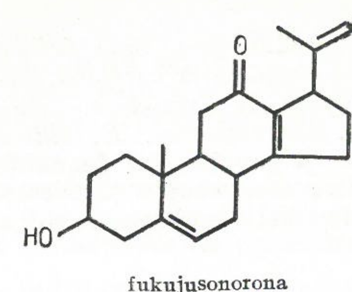
strofantogenolului) a fost izolată de Polakova A. și Cekan Z. (1965). Un produs de reducere al adonitoxigenolului este adonitoxologenolul, care sub forma combinației glicozidice cu ramnoza, poartă denumirea de adonitoxol. În concluzie heterozidele din *Adonidis herba* sînt prezentate în tabelul 73.

TABELUL 73

Heterozida	Agliconul	Partea glucidică
Adonitoxozida Acetiladonitoxozida	adonitoxigenol	ramnoză ramnoză (ac.)
Cimarozida (k-strofantozida α) k-strofantozida β	strofantigenol	cimaroză cimaroză—glucoză
Vernadiginozida	strofantogenol	diginoză
Adonitoxol	adonitoxologenol	ramnoza

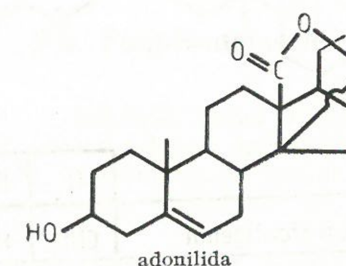
În afară de heterozidele cardiotonice, produsul conține și o altă serie de steroide sub formă glicozidată, derivați ai pregnanului: fukujusona, lineola, izolineolona, 12-benzoil (120)-lineolona și 12-nicotinoil(120)-lineolona.

Un derivat de 18-norpregan este fukujusonorona. În sfîrșit, un



fukujusonorona

compus interesant din aceeași serie îl constituie adonilida.



adonilida

Printre substanțele care contribuie la acțiunea cardiotonică a produsului, potențînd calitățile sale diuretice, sînt și flavonele, determinate de Hörhammer (1961) ca adonivernita sau 8-hexitil-luteolin-monoxilozida. Se mai pot cita și alte substanțe, făcînd parte din compoziția chimică a rușcuței, dar fără acțiune terapeutică: timina, asparagina, colina, acidul aconitic, un fitosterol, 2,6-dimetoxibenzochinona, pentatriacontan, rezine etc. Mai interesante sînt implicațiile posibile ale alcaloidului adonidina.

Reacțiile de identificare sînt identice cu cele de la *Strophanthus*.

Acțiune și întrebuințări. Acțiunea cardiotonică a speciei *Adonis vernalis* a fost semnalată după descoperirea digitoxinei. Preparatele din acest produs au acțiune similară digitalicelor, dar sînt mai puțin toxice. Glicozidele fiind înrudite structural cu k-strofantozidele au acțiune mai rapidă și nu se cumulează. Datorită prezenței flavonelor preparatele extractive au și acțiune diuretică. Formele obținute din *Adonis vernalis* se administrează în pauzele digitalice, sub formă de pulberi, infuzie, tinctură și extract.

Extractele mai prezintă proprietăți coronarodilatatoare și sedative. Ele sînt recomandate în angina pectorală, sindrom vegetativ, hipertireoză precum și la persoanele care sînt refractare la terapia cu produse de digitală și strofant.

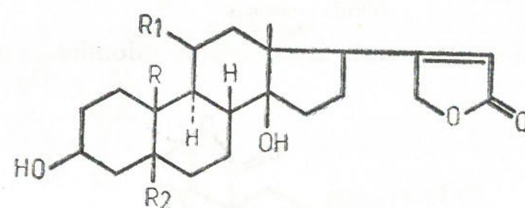
Bibliografie

1. WAGNER H. — Pharmazeutische Biologie, G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1985.
2. TEUSCHER E. — Pharmakognosie, Akademie Verlag, Berlin, 1978.

9.7. Erysimi herba

Nu reprezintă un produs prea bine definit. În terapeutica unor țări produsul s-a impus în medicația cardiacă, însă în fiecare parte sînt utilizate, de fapt, alte specii de *Erysimum*. Cele mai mult folosite sînt speciile *E. canescens*, *E. cheiranthoides*, *E. wittmani* etc. Aceste specii aparțin familiei *Cruciferae* și popular sînt denumite, global, mixandre.

Din punct de vedere macroscopic și microscopic se încadrează în caracterele generale ale familiei *Cruciferae*, cunoscută de fapt prin marea sa omogenitate.



	R	R1	R2
strofantigenol	CHO	H	OH
canescegenol	CHO	OH	H
strofantidol	CH_2OH	H	OH
dezoxistrofantidol	CH_2OH	H	H

Fig. 347 — Structurile chimice ale agliconilor cardiotonici din *Erysimum species*

TABELUL 74

Heterozide cardiotonice din specii de *Erysimum*

Denumirea	Agliconul	Partea glucidică
Erizimozida	strofantigenol	digitoxoză—glucoză
Ericanozida	strofantigenol	desoxi-2-celobioză
Eriscenozida	strofantigenol	galactoză—glucoză
Cheirotoxozida	strofantigenol	gulometiloză-glucoză
Desglucocheirotoxozida	strofantigenol	gulometiloză
—		xiloză-digitoxoză
Glucocanesceina	canescegenol	gulometiloză-glucoză
Canesceina	canescegenol	gulometiloză
Ericrozol	strofantidol	digitoxoză-xiloză
Ericordina	5-desoxistrofantidol	desoxi-6-glucoză-glucoză
Desglucoericordina	5-desoxistrofantidol	desoxi-6-glucoză

Din *E. canescens* s-a izolat erizimozida, care este gluco-digitoxozida strofantigenolului, de asemenea ericanozida cu structura β-D-desoxi-2-celobiozida strofantigenolului și eriscenozida, respectiv galactozido-glucozida k-strofantigenolului. Un alt aglicon (5-desoxi-11-hidroxi-strofantigenolul) canescegenolul, stă la baza a două glicozide și anume gulometilozida și gluco-gulometilozida canescegenolului.

Din *E. cheiranthoides* au mai fost izolate o serie de heterozide ale strofantigenolului și ale produșilor săi de reducere. G. Herman și A. Gheorghiu studiind specia *E. transilvanicum* din țara noastră au pus în evidență, de asemenea, glicozide cardiotonice de tip strofantic.

Întrebuințări. Se utilizează în CIS la obținerea unui preparat industrial denumit „Erysimi". Se administrează în pauzele digitalice.

9.8. Periplocae cortex

Sînt scoarțele de pe tulpinile lianei *Periploca graeca* L. (*Asclepiadaceae*), învîrtitoare. *P. graeca* este un arbust-liană, care crește în Rusia prin pădurile și tufișurile de pe malurile rîurilor din Caucazul de nord și sud. La noi această specie crește în pădurile din lunca Dunării și în Deltă — pădurea Letea.

Frunzele opuse, oval alungite sînt cordate la bază și acuminate. Florile verzi cafenii pe partea inferioară și cafenii violete pe cea superioară sînt dispuse în semiumbele rare. Fiecare este pentameră avînd caracteristicile asclepiadaceelor. Fructul este o difoliculă prevăzută cu o egretă nepedicilată lungă de 2 cm.

Obținerea produsului. Recoltarea ramurilor subțiri și a scoarței se face în timpul înfloririi. Se stabilizează cu vapori de alcool.

Caractere macroscopice. Scoarța se prezintă sub formă de fragmente îndoite în formă de jgheab. Fața internă netedă este striată longitudinal. Fața externă, uneori brăzdată, este de culoare mai închisă ca cea internă. Are miros plăcut aromat și gust amar.

Caractere microscopice. Din punct de vedere anatomic structura tulpinei se caracterizează printr-un liber intern anormal de origină perimedulară. În scoarța internă se găsesc numeroase laticifere. În scoarța externă numărul acestora este mult mai mic. Cristalele de oxalat de calciu se întilnesc în numeroase celule ale țesutului conjunctiv. Forma acestora este aparte fiind alcătuite din 2 mici trunchiuri de piramidă unite prin bazele lor.

Compoziția chimică. *Periplocae cortex* conține glicozide cardiotonice ca: periplocina, periplocimarina, glucocimarozida și respectiv cimarozida periplocigenolului. La noi studii detaliate asupra compoziției chimice au fost făcute de Herman G. (1934). Acelaș autor izolează și identifică un compus odorant, 2-hidroxi-4-metoxi-benzaldehida.

Acțiune și întrebuințări. Produsul are acțiune cardiotonică de tip strofantic. Heterozidele în stare pură se folosesc ca tonic-cardiace în injecții subcutanate. Tinctura se prepară din *Periplocae stipes*.

9.9. Nerii folium

Reprezintă frunzele speciei *Nerium oleander* L. *(Apocynaceae)* leandru, oleandru înalt de 5—6 metri, originar din Iran, spontan în sudul Franței și pe litoralul algerian al mării Mediterane. La noi se cultivă mult ca plantă ornamentală. Florile sale plăcut mirositoare sînt albe sau alb roșietice. Întreaga plantă conține un latex foarte amar și toxic.

Caractere macroscopice. Frunzele, uneori opuse sau de obicei verticilate cîte trei, sînt tari, aspre, coriace, scurt pețiolate, lungi de 12 cm și late de 2 cm, de culoare verde închis pe partea superioară și mai deschis pe cea inferioară. Nervura principală, foarte proeminentă pe fața inferioară, este de culoare alb gălbuie. Produsul este lipsit de miros, gustul este însă foarte amar.

Caractere microscopice. Frunza are o structură heterogen asimetrică. Epidermele sînt întovărășite de cîte o hipodermă alcătuită din 2—3 straturi de celule. Sub hipoderma superioară se găsește un țesut palisadic. În țesutul lacunar situat sub hipoderma inferioară se găsesc cripte stomatifere, cu numeroși peri tectori unicelulari.

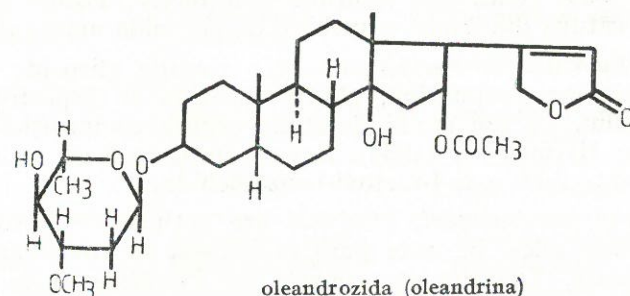
Compoziția chimică. Conține 1—2% glicozide cardiotonice structural înrudite cu cele din *Digitalis* cuprinse în tabelul 75

TABELUL 75

Glicozidele izolate din *Nerii folium*

Denumirea glicozidei	Agliconul
Oleandrina (oleandrozida)	Oleandrigenol (16-acetil-gitoxigenol)
Adinerina	Adinerigenol (8, 14-epoxi-digitoxigenol)
Neriantina	genol fără OH la C_{14}
Odorobiozida A	Digitoxigenol
Odorobiozida G	Digitoxigenol
Odorobiozida H	Uzarigenol
Oodorobiozida K	Uzarigenol
Nerigozida	Oleandrigenol
Desacetil-nerigozida	Oleandrigenol
16-Anhidro-desacetilnerigozida	Oleandrigenol
Neritalozida	Oleandrigenol
Neriifolina	Digitoxigenol

Dintre acestea numai oleandrozida și odorozida sînt cardiotonice. Produsul mai conține: flavone, tanin, compuși triterpenici, rezine.



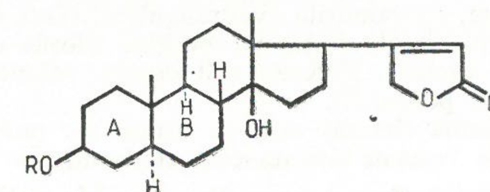
oleandrozida (oleandrina)

Acțiune și întrebuințări. În general au aceeași acțiune ca glicozidele digitalice, dar de intensitate mai mică, fără să se cumuleze. Produsul este folosit ca diuretic și cardiotonic, sub formă de pulbere și extract fluid în doză de 0,05—0,50 g. Se întrebuințează pentru extragerea oleandrozidei (aceiași posologie cu digitoxozida), indicată în tratamentul aritmiilor și în forme ușoare de insuficiențe cardiace de origină vulvulară sau miocardică. Extern se folosește ca paraziticid și raticid sub formă de pulbere.

9.10. Uzarae radix

Sînt rădăcinile speciei *Xysmalobium undulatum* (L.) Ait.f. *(Asclepiadaceae)* originară din Africa de Sud.

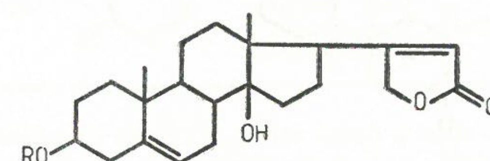
Din rădăcinile acestui arbore au fost izolate glicozide cardenolidice ca uzarina, uzarozida, urezina și xismalorina. Genolii principali ai acestor heterozide sînt uzarigenolul și xismalogenolul.



uzarigenol R=H

uzarina R=gluc - gluc

uzarozida R=gluc - gluc - gluc



xismalogenol R=H

xismalorina R=gluc - gluc

Fig. 348 — **Structurile agliconilor și heterozidelor din *Uzara radix***

Uzarigenolul diferă de digitoxigenol (digitoxigenină) doar prin sudarea în poziția trans a ciclului A față de B. Xismalogenolul este 5—6-dehidrodigitoxigenol.

Datorită acestor deosebiri, heterozidele din rădăcinile de uzara au o acţiune cardiotonică de 100 de ori mai slabă decît a celor din seminţele de strofant. În plus prezintă o acţiune antispastică şi de inhibare a motilităţii intestinale şi uterine. Datorită acestei acţiuni, preparatele din uzara sînt recomandate în tratamentul diareelor, dismenoreei şi în enurezis nocturn.

Bibliografie

1. WAGNER H. — Pharmazeutische Biologie, G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1985.

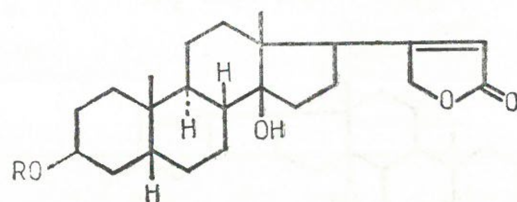
9.11. Evonymi cortex

Sînt scoarţele rădăcinilor speciilor de *Evonymus europaea* L. şi *E. verrucosa* Scop. *(Celastraceae)* răspîndite în Europa şi în flora ţării noastre.

E. europaea denumită popular lemnul cîinelui sau salbă moale, este un arbust de 2—4 m, cu ramurile cvadrangulare, verzi, cu frunze opuse, peţiolate cu limbul lanceolat, dinţat pe margini. Florile de un verde deschis sînt reunite în umbele. Fructele sînt capsule cărnoase, roşietice ce conţin 4—5 seminţe portocalii.

E. verrucosa (salbă rîioasă) este un arbust cu ramuri verzui, acoperite cu numeroase verucozităţi de culoare brună închisă.

Compoziţie chimică. Scoarţele conţin glicozide cardiotonice de tip digitalic, evatrozida şi evatromonozida, prima fiind glucoarabinozida, iar a doua, arabinozida digitoxigenolului. Frunzele conţin de asemenea heterozide cardiotonice.



digitoxigenol R = H

evatrozida R = gluc – arabinoza

evatromonozida R = arabinoza

Fig. 349 — Structurile chimice ale heterozidelor

Acţiune şi întrebuinţări. Pe lîngă acţiunea digitalică, preparatele din scoarţele rădăcinilor celor două specii menţionate sînt folosite şi datorită calităţilor coleretic-colagoge şi laxative.

În medicina populară mai sînt utilizate şi ca vomitive sau insecticide capilare.

În SUA se mai folosesc şi scoarţele recoltate de pe rădăcinile speciei *E. atropurpureus*, datorită proprietăţilor purgative şi colagoge, sub formă de extract. De asemeni, se extrage din aceste scoarţe evonimozida. Sub această formă, de extract sau evonimozidă, se găsesc condiţionate în numeroase specialităţi farmaceutice.

Bibliografie

1. GRIGORESCU E., CIULEI I., URSULA STĂNESCU — Index fitoterapeutic, Ed. Medicală, Bucureşti, 1986.

9.12. Thevetiae folium

Sînt frunzele speciei *Thevetia neriifolia (Apocynaceae)*, originară din vestul Indiei şi America de Sud.

Compoziţia chimică. Conţine glicozide ale digitoxigenolului şi canogenolului, trecute în tabelul de mai jos.

TABELUL 76

Heterozidele din frunzele de *Thevetia*

Denumirea	Aglicon
Tevetina	Digitoxigenol
Tevetina A	Canogenol
Peruvozida	Canogenol
Ruvozida	Canogenol
Teveneriina	Canogenol
Cerberozida (Tevetina B)	Digitoxigenol
Tevebiozida	Digitoxigenol
Acetil-neriifolina	Digitoxigenol

Glicozida principală, tevetina, poate suferi o serie de degradări (după Fiser), ceea ce evidenţiază clar structura sa (fig. 350).

Acţiune şi întrebuinţări. Acţiunea farmacodinamică a peruvozidei este asemănătoare, dar mult mai slabă decît a digitoxinei şi strofantinei; ca atare, trebuie administrată în doze mai mari. Cumularea pe fibra miocardului este mai redusă pentru peruvozidă decît cea cunoscută la digitalice şi este cam de acelaşi ordin de mărime cu a k-strofantozidei. Un avantaj în plus, faţă de strofantină este buna resorbţie a peruvozidei la nivel gastro-intestinal, ceea ce permite condiţionarea sa atît sub forma unor preparate ce se administrează per os, cît şi pe cale injectabilă, de preferinţă, i.v.

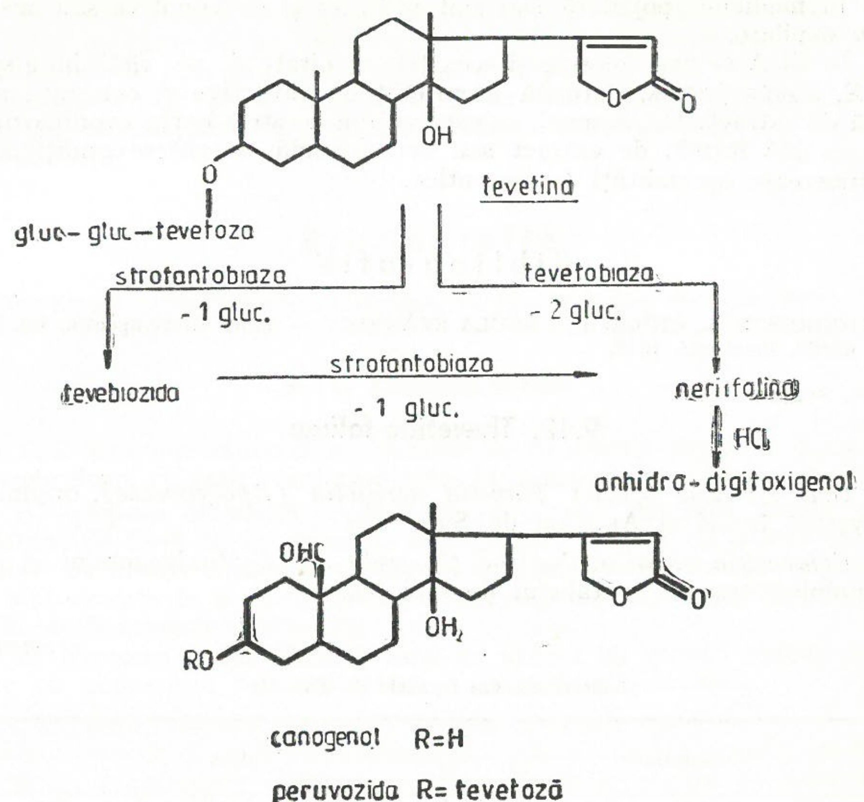


Fig. 350 — Degradarea tevetinei după Fiser; structura chimică a peruvozidei

Ca acţiuni secundare nedorite, care se manifestă atît la administrare orală cît şi la injectare i.v., menţionăm apariţia frecventă a diareei, însoţită deseori de colici.

9.13. Scillae bulbus

Sînt scuamele mediane ale bulbului speciei *Scilla maritima* L. sin. cu *Urginea scilla* Steinh. *var. alba (Liliaceae)*, ceapă de mare. Specia creşte pe coastele nisipoase ale Mării Mediterane (Spania, Franţa, Algeria, Maroc, Italia, Grecia, Sicilia, Cipru, Asia Mică).

Scilla maritima este o plantă perenă, care are un bulb mare la nivelul solului, parţial acoperit, cu un diametru de 15—30 cm şi greutatea de 3—8 kg. Frunzele sînt alungit-lanceolate întregi, cărnoase, tulpina se termină cu un racem de flori alb-verzui iar fructul este o capsulă. Produsul a fost întrebuinţat din timpuri foarte vechi, de egipteni şi greci, ca remediu în hidropizie, datorită proprietăţilor sale diuretice. Acţiunea asupra inimii a fost semnalată însă abia în 1780.

Obţinerea produsului. Recoltarea se face toamna cînd bulbul este bine dezvoltat, după care se îndepărtează scuamele externe, uscate şi colorate ca şi mugurele central. Scuamele (tunicile) rămase se taie în bucăţi înguste şi se usucă la soare sau într-un curent de aer cald la max. 60 °C. Uneori, pentru conservarea principiilor active, se supune mai întîi stabilizării.

Caractere macroscopice. Se prezintă sub formă de benzi sau fragmente turtite, cu cîte o muchie ascuţită pe una sau pe ambele feţe, străbătute de striuri fine sau zbîrcituri logitudinale. Sînt drepte sau recurbate. Au o consistenţă dură, cornoasă, sînt flexibile şi translucide. Lăsate în aer, în prezenţa umidităţii devin higroscopice.

Majoritatea fragmentelor sînt lungi de 4—5 cm şi groase de 3—4 mm. Culoarea este alb-gălbuie, mirosul lipseşte, iar gustul este amar şi neplăcut.

Caractere microscopice. Într-o secţiune transversală, se pot observa, între cele două epiderme alcătuite din celule uşor cutinizate şi cu stomate rare, un mezofil omogen format din celule parenchimatice cu contur destul de neregulat. În celulele acestui parenchim se găsesc rafidii de oxalat de calciu, foarte mari, ale căror cristale pot ajunge pînă la lungimea de 1 mm. Din loc în loc, sînt prezente fascicole conducătoare colaterale.

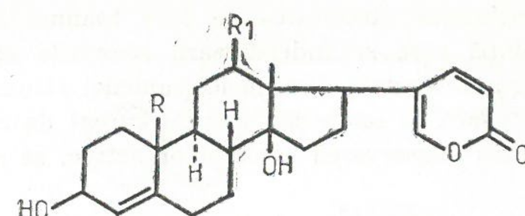
Pulberea, de culoare alb gălbuie, este aspră la pipăit şi foarte higroscopică. Într-un preparat clarificat cu cloral hidrat se pot observa la microscop rafidii mari de oxalat de calciu, fragmente de ţesut epidermic, vase spiralate şi celule mari cu mucilagii.

Compoziţia chimică. Scuamele de *Scilla maritima* conţin 0,2—0,4% heterozide cardiotonice, de tip bufadienolidic.

Studiul compoziţiei chimice şi a structurii componenţilor izolaţi din *Scilla*, a fost făcut de Stoll. şi col. (1933, 1952). Heterozidele izolate din acest produs au la bază agliconii redaţi în fig. 351.

Glicozidele cele mai active au ca agliconi scilarigenolul A şi sciliglaucogenolul.

Heterozida primară din *Scillae bulbus* este glucoscilarenul A, care prin hidroliză enzimatică, în prezenţa scilarenazei, ca urmare a pierderii unei molecule de glucoză, conduce la o glicozidă intermediară, scilarenul A. Aceasta, prin pierderea moleculei de glucoză din catena glucidică, trece în proscilarigenol A. Dacă şi această glicozidă pierde singura moleculă de oză, ramnoza, se ajunge la aglicon, care este scilarigenolul A. Rezultă deci că partea glucidică a glicozidei primare este alcătuită din o moleculă de ramnoză şi două molecule de β-glucoză. Dacă scilarenul A este supus unei hidrolize acide, alături de glucoză şi ramnoză se obţine ca aglicon anhidroscilarigenolul, denumit şi scilaridol A. Stoll şi colaboratorii au



	R	R1
scilarigenol A	CH_3	H
sciliglaucogenol	CHO	H
sciliglaucogen I-19-01	CH_2OH	H
scilifeogenol	CH_3	OH

Fig. 351 — Structurile chimice ale agliconilor

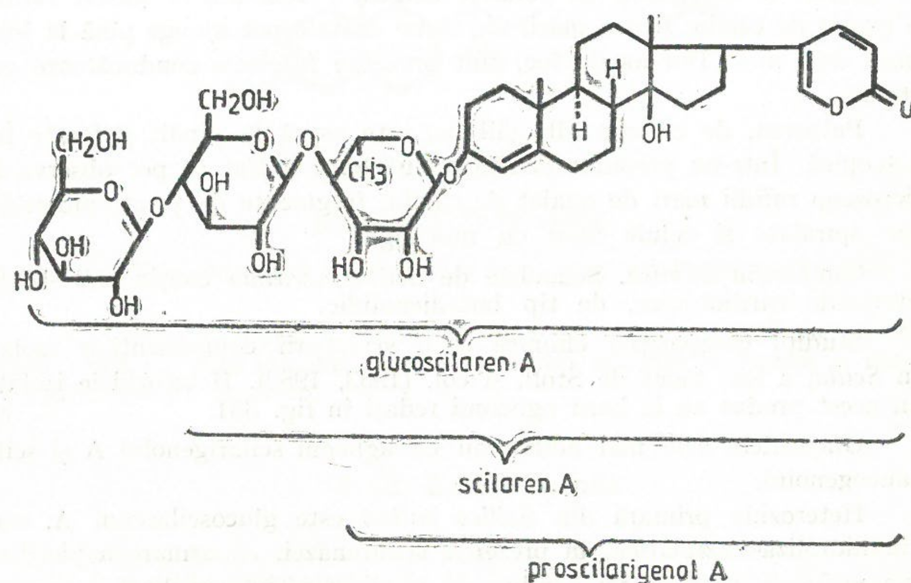


Fig. 352 — Structurile heterozidelor dominante

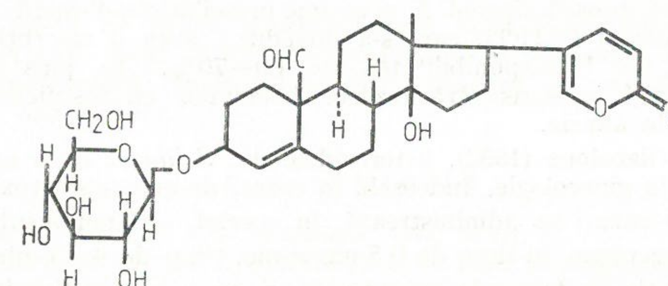
extras și identificat și alte heterozide cardiotonice din acest produs, pe care le-au clasificat după colorația spoturilor cu reacția Liebermann pe cromatograme.

În tabelul 77 sînt redate denumirile glicozidelor izolate din *Scillae bulbus*, colorația și componența părții glucidice (G. Baumgarten, W. Förster, 1963).

Glicozidele cardiotonice din *Scillae bulbus*

Denumirea glicozidei	Reacția Liebermann (colorația)	Partea glucidică
Glucoscilaren A	verde	ramnoză—glucoză—glucoză
Scilaren A	verde	ramnoză—glucoză
Proscilarigenol A	verde	ramnoză
Glucoscilifeozida	roșu arămiu	ramnoză—glucoză
Scilifeozida	roșu arămiu	ramnoză
Sciliglaucozida (scilaren F)	albastru verde	glucoză
Scilicianozida	albastru închis	glucoză
Sciliceiozida	albastru	glucoză
Sciliazurozida	albastru închis	nedeterminat
Scilicriptozida	incolor	nedeterminat

În produsul uscat predomină scilarenul A, reprezentînd 40—60%, urmat de proscilaren A cu 8—13% și sciliglaucozida circa 10% din



125. sciliglaucozida

totalul glicozidic. În afară de derivații scilarigenolului A, celelalte heterozide constituie scilarenul B.

Pe lîngă heterozidele cardiotonice, produsul conține polifructozani ca sinistrinele A și B (asmănătoare inulinei și triticinei), mucilag (4—10%), tanin, flavone, acid chelidonic, ulei gras, β-sitosterol, colesterol, campesterol și stigmasterol.

Identificare. Pentru identificarea cromatografică pe strat subțire se folosește silicagel G Merck (plăci activate), ca sistem de solvenți: metiletilcetonă—toluen—metanol—acid acetic (80 : 10 : 6,5 : 2), iar pentru revelare, pulverizare cu o soluție de triclorură de stibiu (lumină naturală și UV).

Dozarea. Se utilizează de obicei metode colorimetrice bazate pe reacția Liebermann. Sînt necesare cantități de principii active în jur de 0,2 mg și care la 40 minute după efectuarea reacției de culoare (verde la albastru), se pot supune colorimetrării. Produsul a fost oficializat în ediția a VIII-a a farmacopeei.

Acțiune și întrebuințări. Pe lîngă proprietățile cardiotonice, *Scilla* prezintă și o acțiune electivă asupra epiteliului renal. Din acest punct de vedere, preparatele de *Scilla* sînt diuretice mai bune decît produsele din *Digitalis folium*, deși nu toți autorii sînt de aceeași părere. Cea mai activă dintre glicozidele cardiotonice din *Scilla* s-a dovedit a fi sciliglaucozida, care se găsește însă în cantitate mică.

Avînd o activitate mai slabă decît a digitalei, este mai constantă și mai bine tolerată, în plus se poate administra în cazuri de tahicardie, cînd digitala este ineficace sau acționează insuficient.

Preparatele din *Scilla* sînt indicate în formele ușoare de insuficiență musculară cardiacă, mai ales la bătrîni, dar și în cazul unor insuficiențe ce se manifestă după o boală infecțioasă acută, gripă sau pneumonie. În afara acțiunii cardiotonice, *Scilla* mai prezintă și un efect cardiosedativ. sedativ.

Proscilaridina acționează foarte rapid, putînd fi comparată, din acest punct de vedere, cu strofantina; se acumulează puțin, crește diureza, este bine tolerată. Pe cale orală se resoarbe numai 25% iar durata acțiunii este de două zile. Recent s-au obținut derivați de semisinteză ai proscilaridinei (proscilarigenol A) și anume proscilaridin-4'-metil-eterul (preparatul comercial CLIFT), care s-a dovedit a avea o resorbție enterală de 80–90% iar biodisponibilitatea de 60–70%. În plus preparatul CLIFT poate fi prescris fără rezerve bolnavilor cu insuficiențe renale grave, pînă la anurie.

După Giacolone (1952), heterozidele din *Scilla* ar avea aplicații interesante și în ginecologie, îndeosebi în cazuri de eclampsie toxigravidică. În astfel de cazuri se administrează, în special, scilaren A sub formă de injecții intravenoase, în doze de 0,5 mg zilnic, timp de 4–5 zile. În unele țări cu tradiție în farmacia recepturală și cu o terapeutică individualizată, *Scilla* se utilizează încă, destul de larg, ca diuretic azoturic în nefrite și retenții azotate, ca expectorant în emfizem, tuse convulsivă, adenopatie traheo-bronșică, în bronșite. Este sinergică cu digitala și se poate administra în pauzele interdigitalice. Se administrează sub formă de pulbere 0,1–0,75 g (pilule), tinctură 1 : 5 în doze 1–5 g, *Oximel Scillae* 10–15 g, extract 0,02–0,20 g.

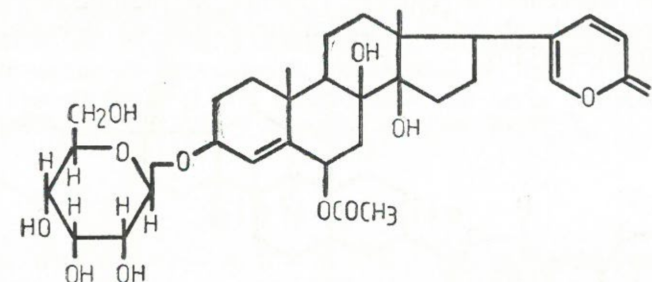
TABELUL 78

Alte preparate utilizate pe cale orală

Glicozida	Preparate	Avantaje	Dezavantaje	Biodisponibilitate
Proscilaridina A (Proscilarigenol A)	TALUSIN SANDOSCILL CARADRIN	Terapie elastică	Concentrație serică instabilă, dacă doza nu este repartizată uniform în cursul zilei.	20–35%

Specia *Scilla maritima* prezintă două varietăți, *varietas alba*, de care a fost vorba în cele de mai sus și *varietas rubra* care furnizează produsul *Bulbus Scillae rubrae*.

Acesta, în afară de pigmenții flavonici și antocianici care îi imprimă colorația roșie, conține bufadienolide dintre care amintim scilirozida și scilirubrozida. Scilirozida este 3-glucozida scilirozidolului, pe cînd scili-



scilirozida

rubrozida diferă de prima substanță prin lipsa hidroxilului acetilat de la C_6 (Wartburg, Renz, 1959). Scilirozida are o puternică acțiune raticidă (0,7 mg/kgcorp). Produsul se întrebuințează ca raticid sub formă de pulbere sau extract.

Bibliografie

1. COULADI M., LOUKIS A. — Fitoterapia, 1987, 58 (1), 57.
2. GRIGORESCU E., CIULEI I., STĂNESCU U. — Index fitoterapeutic, Ed. Medicală, București, 1986.

9.14. Hellebori rhizoma

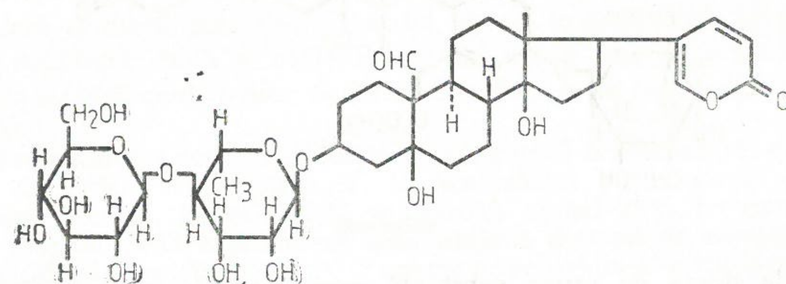
Sînt rizomii, cu sau fără rădăcini, speciei *Helleborus niger* L. *(Ranunculaceae)*, denumită popular spînz. Heterozide cardiotonice au fost izolate și din speciile de *H. purpurascens* W. și K., *H. odorus*, *H. canescens* a. Br., *H. atrorubens* W. și K., *H. viridis* și *H. dumentorum*. Speciile de *Helleborus*, cresc spontan în Europa centrală și de sud, în Caucaz, la 800–1400 m altitudine.

H. niger este o plantă perenă cu organe subterane dezvoltate, cu o tulpină înaltă pînă la 0,7 m, ce poartă frunze mari pețiolat-sectate (7–11 lobi) și flori albe. La noi planta este cultivată în scopuri ornamentale.

Obținerea produsului. Se recoltează toamna, după care se curăță de rizoamele neregulate cu suprafața tuberizată prevăzute cu rădăcini puțin ramificate. Rizomii lungi de 3–5 cm și grosime de 5–6 mm sînt de culoare brun negricioasă la exterior și albă gălbuie la interior. Rădăcinile cilindrice, lungi de 3–4 cm și groase de 2–3 mm, sînt la exterior de culoare mai deschisă iar la interior albicioase. Fractura este cornoasă. Mirosul este specific, neplăcut iar gustul amar.

Caractere microscopice. Rizomul în secțiune transversală prezintă numeroase fascicole libero-lemnoase, despărțite de raze medulare largi. Celulele de parenchim conțin numeroase grăunțe de amidon. Rădăcinile au o structură primară.

Compoziția chimică. Conțin heterozide de tip bufadienolidic. Componentul principal este heleborozida (denumire veche helebrina) care prin pierderea unei molecule de glucoză conduce la desglucohelebrină. Aglicomul său corespunde structural strofantigenolului cu deosebirea apartenenței sale bufadienolidice.



heleborozida

Pentru activitatea sa cardiotonică industria noastră de medicamente a fabricat produsul HELECARD, dar care datorită unor efecte secundare care apăreau la administrarea repetată a fost retras din terapeutică, deși helebrozida este un bun cardiotonic.

Acțiune și întrebuințări. Planta, ca atare, este iritantă acționînd ca un purgativ drastic, avînd și acțiune ocitocică. Helebrozida în stare pură este însă un foarte bun cardiotonic. Există un număr suficient de mare de specialități cu helebrină.

Acțiunea iritantă a preparatelor de rizom (vomă, diaree, iritarea mucoasei gastrice și intestinale), se datorește prezenței saponozidei heleborina, ceea ce face ca în compoziția unor medicamente să se folosească helebrozida purificată și nu extractele totale din plantă.

Paracelsus prescria, la vremea sa, un „elixir pentru viață lungă", foarte apreciat, preparat din frunzele uscate de *Helleborus niger*. Cercetări mai recente au arătat că și frunzele, nu doar rizomul, conțin principii cardiotonice, preparatele din frunze avînd avantajul unei toleranțe mai bune. Înseamnă deci, că Paracelsus, prin administrarea în doze mici a unui cardiotonic, obținea efecte remarcabile. De altfel, aceasta corespunde cu observațiile lui Fahrenkamp, de acum cîteva decenii, care folosea ca geriatric doze mici, de 5—10 picături, de *Tinctura Digitalis* zilnic, la oamenii în vîrstă.

În medicina veterinară empirică este mult utilizat împotriva unor infecții, furuncule, flegmoane. Își găsește utilizare și în homeopatie. În ultimii ani, în țara noastră, a intrat în utilizare largă terapeutică produsul BOICIL, cu acțiune antireumatică. Acest preparat nu conține însă principiile cardiotonice din *Helleborus*, ci cu totul alte substanțe, în doze

aproape homeopatice. Deși a fost condiționat și sub formă de tablete și unguent, se pare, totuși, că forma sa cea mai activă este în injecții loco dolenti. De curînd a fost demonstrat efectul antialgic și antiinflamator în administrare sistemică și locală, eliminînd posibilitatea unui efect contrairitant. Avînd un profil farmacodinamic asemănător indometacinei, aceasta ar pleda pentru intervenția produsului BOICIL în biosinteza prostaglandinelor și a altor autacoizi lipidici din grupa acidului arahidonic la nivelul ciclooxigenazei și/sau a lipooxigenazei.

De curînd, H. Wagner și colab. (1993), au izolat din rizomii de Helleborus purpurascens de proveniență românească pe lîngă o saponozida sterolică încă nesemnalată, și trei componente din seria ecdisteronei, cărora autorii le atribuie calitățile cunoscute pentru BOICIL.

Bibliografie

1. FEȘZT GH., KUN I., LUPȘA R. I. — Rev. Med. (Tg. Mureș), 26, 1980, 112.
2. PAVELESCU M., HRISCU A., GRIGORESCU EM., BEJAN V. — Rev. Med. Chir., 86, (2), 1982, 22.

9.15. Alte substanțe cu acțiune cardiotonică

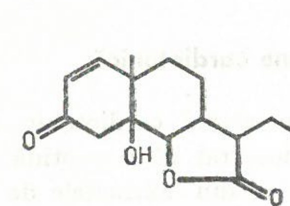
Pînă de curînd singura structură acceptată ca tonic cardiac a fost cunoscuta lactonă nesaturată de tip steroidic a glicozidelor digitalice. Cercetări recente au demonstrat că și alte substanțe naturale cu structuri chimice diferite, izolate din plante sau animale, sînt dotate cu activitate cardiotonică.

În continuare vom prezenta unele din rezultatele cercetărilor făcute în această direcție.

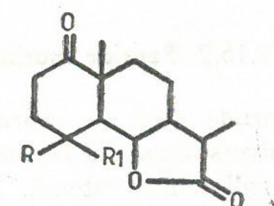
9.15.1. Artemisia judaica, Coleus forskohlii

Artemisia judaica este o compozită care este răspîndită în flora spontană din regiunea Ierusalimului.

Cercetările fitochimice recente au pus în evidență prezența unei lactone sescviterpenice denumită *judaicina* cu acțiune cardiotonică. De curînd au fost izolate din aceiași plantă care crește în zona Mării Roșii:



judaicina



lactona 1 R = CH_3, R_1 = OH
lactona 2 R = OH, R_1 < OH
lactona 3 R = CH_3, R_1 = COOH
lactona 4 R = COOH, R_1 = CH_3

Fig. 353 — Structurile chimice ale judaicinei și lactonelor din *Artemisia judaica*

α-pinen, crizantemonă, camfor, piperitonă, verbenol, cinamat de etil şi lactonele sescviterpenice indicate în fig. 353. Ultima lactonă, 4β-hidroperoxi-4-dezoxivulgarina, este citotoxică. Izomeri ai judaicinei au fost izolaţi şi din *A. taurica* şi *A. vulgare*, specii foarte răspîndite şi în flora ţării noastre.

Acţiunea cardiotonică a judaicinei este comparabilă cu a digoxozidei (digoxinei), dar are o durată mai lungă.

Bibliografie

1. METWALLY M. A. şi col. — Phytochemistry, 24, 1103, 1985.
2. EID F. A. — Pharmazie 41 (9), 674, 1986.

Coleus forskohlli (Labiate) este o specie folosită în medicina tradiţională hindusă în tulburări cardiace, respiratorii, dureri abdominale şi altele.

Din această specie a fost izolată o diterpenă numită *forskolina* înzestrată cu interesante proprietăţi terapeutice.



forskolina

Acţiune şi întrebuinţări. Are acţiune cardiotonică, hipotensivă (vasodilatator) şi de inhibare a agregării plachetelor sanguine. Experimental s-a dovedit că este un cardiotonic pentru bolnavii insensibili la digitalice şi catecolamine.

9.15.2. Peptide marine cu acţiune cardiotonică

Pentru prima dată în istoria medicamentului cardiotonic Norton şi Shibata (Universitatea din Hawai) au demonstrat că o peptidă marină are acţiune cardiotonică intensă. Ei au izolat din extractele de *Anthopleura xanthogrammica* şi *A. elegantissima* mai multe peptide alcătuite din 47—49 aminoacizi dintre care cea mai activă a fost antopleurina A. Activitatea cardiotonică a acestei peptide este de 40 de ori mai mare decît a digoxinei, avînd numai o treime din toxicitatea acesteia. Întrucît peptidele respective nu se absorb pe cale orală, sînt întreprinse studii de degradare secvenţială şi de relaţii structură/acţiune pentru a se ajunge la peptide active mai mici. Există de fapt deja dovezi că o tetrapeptidă marină numită MFR Mamina este înzestrată cu acţiune cardiotonică.

Bibliografie

1. KAUL N. P. — Al VIII-lea Congres Naţional de Farmacie, Bucureşti, 1984.

Auriculina este un hormon al inimii care a fost izolat de cercetătorii din CSI. Sînt în curs studii pentru sinteza lui în vederea realizării de medicamente necesare tratamentului insuficienţei cardiace şi hipertensiunii.

10. SAPONOZIDE

Saponozidele sau saponinele sînt un grup de substanţe naturale, de origine vegetală, sub formă glicozidică a căror soluţii apoase prin agitare produc o spumă abundentă şi persistentă şi au proprietatea de a hemoliza eritrocitele.

Deoarece sînt cunoscute numeroase alte substanţe cu proprietăţi tensioactive, care spumifică în prezenţa apei (ex. acizii sulfonici) sau care au proprietăţi hemolizante (lecitinele), pentru a fi clasificate în grupa saponozidelor, ele trebuie să fie în primul rînd substanţe vegetale, să aibă o structură sterolică sau triterpenică şi să îndeplinească concomitent cele trei condiţii: să fie heterozide, să spumifice şi să hemolizeze eritrocitele.

Saponozidele au o deosebită importanţă, atît din punct de vedere terapeutic, cît şi industrial, cele triterpenice sînt înzestrate cu proprietăţi expectorante, iar celelalte sînt folosite ca materie primă pentru semisinteza unor importante medicamente cu nucleu sterolic.

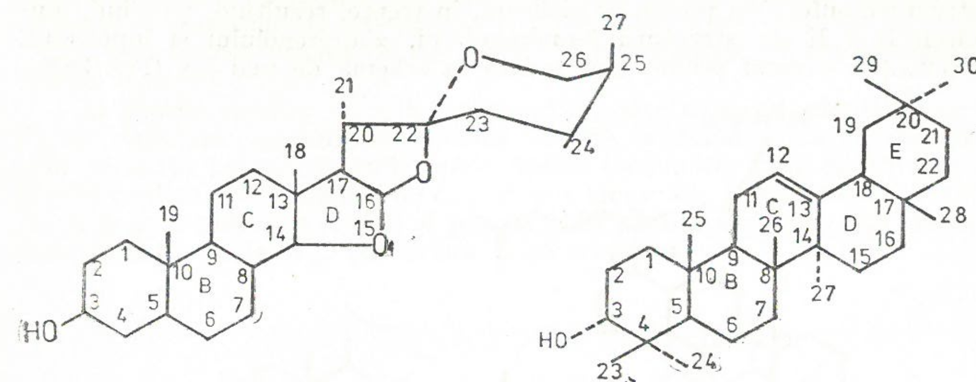
Răspîndire. Saponozidele se găsesc răspîndite în mai multe familii dintre care unele sînt deosebit de bogate. Pentru unele specii constituie chiar un caracter de familie. Dintre cele mai reprezentative familii menţionăm: *Polygonaceae, Sapindaceae, Caryophyllaceae, Scrophulariaceae, Hyppocastanaceae, Betulaceae, Liliaceae* şi *Dioscoriaceae*. Sînt localizate în toate organele plantelor dar, adeseori, se găsesc în cantităţi mai mari numai în unele organe (rădăcini, ierburi, frunze, seminţe).

Biosinteză. Deşi la baza saponozidelor stau două structuri chimice diferite, din punct de vedere biosintetic au aceiaşi precursori şi mod de formare.

Prezenţa unui nucleu ciclopentanperhidrofenantrenic substituit specific în poziţiile 3, 10, 13 şi 17, indică originea steroidică şi parţial triterpenică a saponinelor.

Tschesche şi col. (1968) au presupus că unul din precursorii imediaţi ai saponinelor sterolice este colesterolul provenit din lanosterol. Administrînd 4-^{14}C-colesterol plantulelor de *Dioscorea floribunda* şi *Digitalis lanata*, au reuşit să izoleze saponine sterolice. În acest fel s-a dovedit că structura specifică, spirostanică, a saponinelor sterolice, se formează din catena laterală a colesterolului, oxidată stereospecific la C_{26} (Benett, Heftmann, 1965).

Ulterior s-a demonstrat că cele două serii de stereoizomeri, existenţi în plante, neo- şi izo-saponinele, date de poziţia spaţială a metilului de



sapogenol sterolic; sapogenol triterpenic

la C_{25}, se formează separat în timpul biosintezei şi nu prin trecerea din una în alta (Fig. 354).

În ce privesc saponinele triterpenice au ca punct de plecare aceiaşi structură pseudociclică, a izoscvalenului.

Unele lucrări care au folosit substanţe precursoare marcate cu ^{14}C (Rees—Britton—Goodwin, 1967) au arătat că ar fi posibil ca închiderea nucleului triterpenic pentaciclic să se realizeze tot prin intermediul nucleului sterolic (cu structură triterpenică). În acest caz, catena laterală a

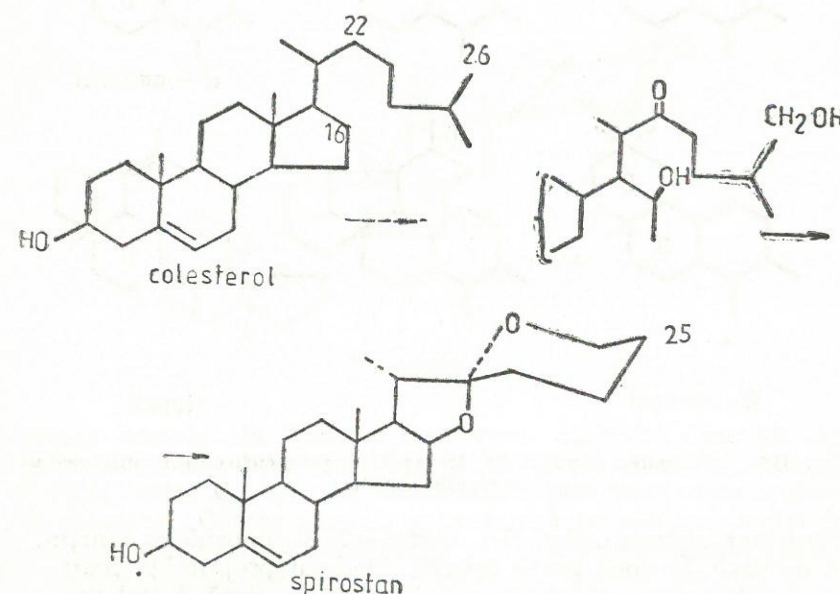


Fig. 354 — Formarea structurilor spirostanice a saponinelor sterolice pornind de la colesterol

structurii suferă un proces de ciclizare, în trepte, rezultînd, pe rînd, nucleele D şi E ale structurii β-amirenolului, α-amirenolului şi lupeolului. Secvenţele acestui produs sînt redate în schema de mai jos (Fig. 355).

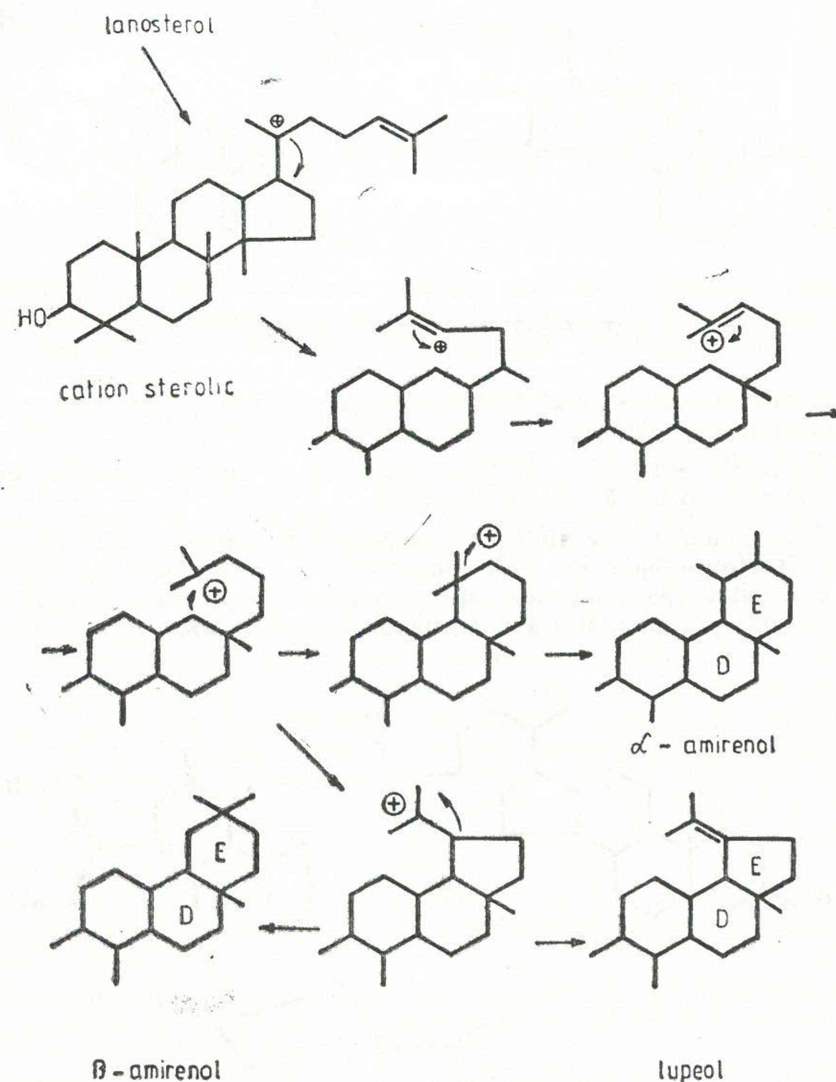


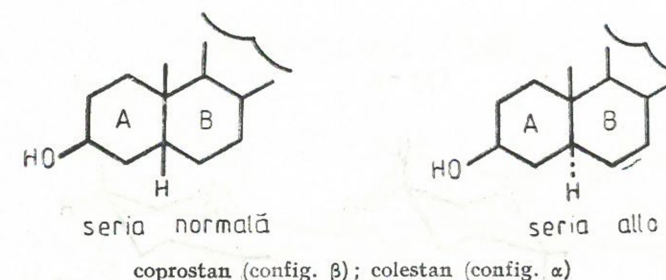
Fig. 355 — Formarea saponinelor triterpenice pentaciclice prin intermediul nucleului sterolic

Structura saponozidelor. S-a arătat că saponozidele aparţin, după nucleul de bază, la două grupe diferite. Deşi au proprietăţi foarte apropiate, la dehidrogenare cu seleniu metalic se diferenţiază. Astfel, prin aromatizare la 360°, în prezenţa seleniului, saponinele sterolice conduc la formarea hidrocarburii lui Diels sau 3-metil-ciclopentanfenantrenul, în timp ce,

cele triterpenice formează 1,8-dimetil-picenul şi compuşi de degradare derivaţi de naftalină şi benzen.

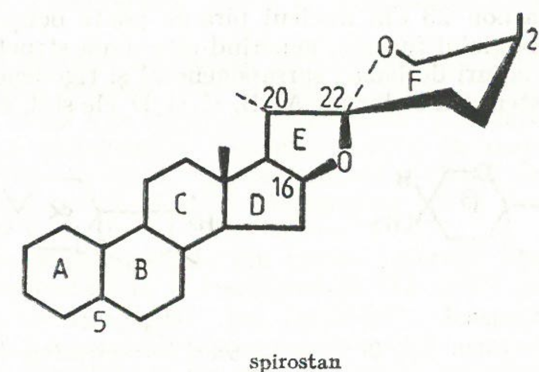
Identificarea produşilor de degradare a permis stabilirea structurii saponinelor.

Saponine sterolice. Studiile sistematice, efectuate au clarificat definitiv structura saponinelor sterolice. Aceste saponine se caracterizează prin prezenţa catenei laterale spirocetalice (denumire dată de Djerassi) şi prin configuraţia atomilor de carbon şi a ciclurilor, în nucleul de bază. După poziţia ciclurilor A şi B şi poziţia hidrogenului de la C_5, faţă de radicalul metil de la C_{10}, pot exista două structuri.



coprostan (config. β); **colestan** (config. α)

Aproape toate saponinele sterolice cunoscute conţin un OH la C_3 care poate să fie în poziţia β (ecuatorială) sau în poziţie α (axială). Configuraţia atomilor de carbon din poziţiile 16—17 şi 23 trebuie să fie aceiaşi la toate saponozidele sterolice şi identice cu spirostanul, a cărei structură este redată mai jos. Nucleul spirostanic ia naştere prin sudarea



spirostan

unei catene laterale din 8 atomi de carbon, alcătuită dintr-un ciclu piranic şi unul furanic, în poziţia C_{16-17}. Modul de legare al catenei laterale şi configuraţia C_{17} au fost demonstrate prin conversiunea diosgenolului în colesterol. Catena laterală spirostanică posedă trei centri de asimetrie şi anume în poziţiile 20, 22 şi 25 astfel încît, la fiecare din carbonii respectivi pot exista configuraţii sterice.

Metilul de la C_{20} poate avea configuraţie β, cel mai frecvent, dar şi configuraţie α, pe cînd se pare că la carbonul 22 configuraţia sterică

este totdeauna α, cînd este vorba de produşii naturali ai spirostanului. De asemenea, metilul din poziţia 25 poate să prezinte stereoizomerie, avînd configuraţie atît α cît şi β (Fig. 356).

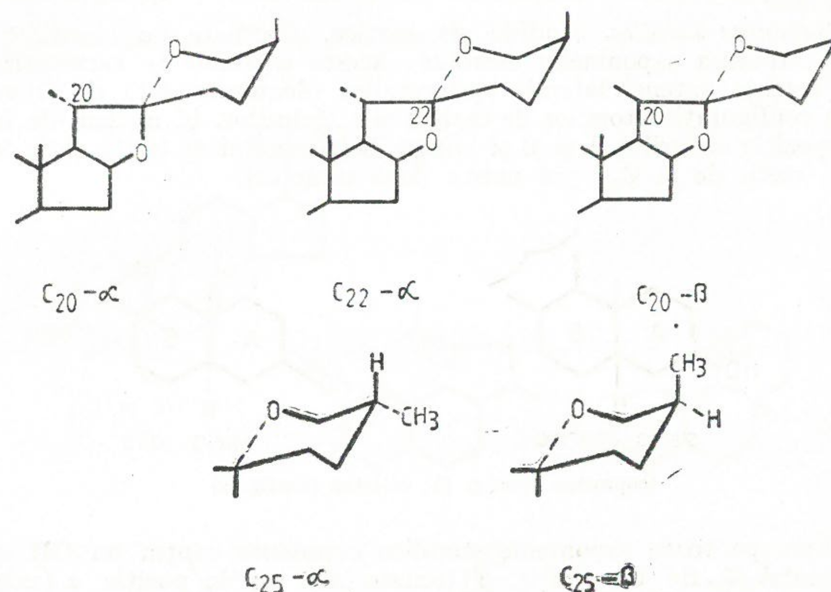


Fig. 356 — Configuraţia metililor de la carbonii 20, 22 şi 25

Atomul de carbon 23 din nucleul piranic poate ocupa două poziţii faţă de oxigenul din ciclul furanic, generînd alte două structuri, corespunzătoare la două structuri de bază: sarsapogenolul şi tigogenolul. În ce priveşte configuraţia sterică a ciclurilor A, B, C şi D ele sînt de formă scaun

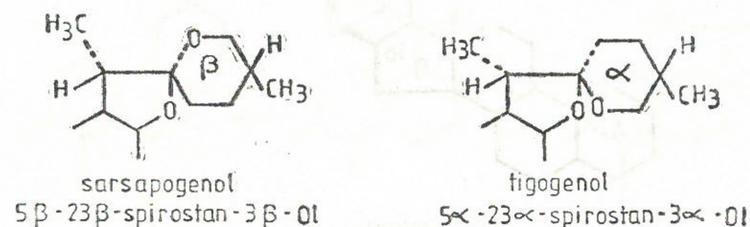


Fig. 357 — Structurile sarsapogenolului şi tigogenolului

şi plasate unul faţă de altul în poziţie trans încît dispoziţia generală a perechilor de cicluri A/B, B/C, C/D este de regulă trans-anti-trans-anti-trans. Legăturile dintre cicluri, în poziţiile C_{10}—C_9 şi C_8—C_{14} posedă configuraţie anti. Ca urmare a amplelor cercetări de stereoizomerie întreprinse în acest domeniu, configuraţia spaţială a celor două structuri, colestan şi coprostan, a fost convenţional formulată ca în schemele din fig. 358. În acestea, configuraţia α (linie punctată) subînţelege că substituentul se

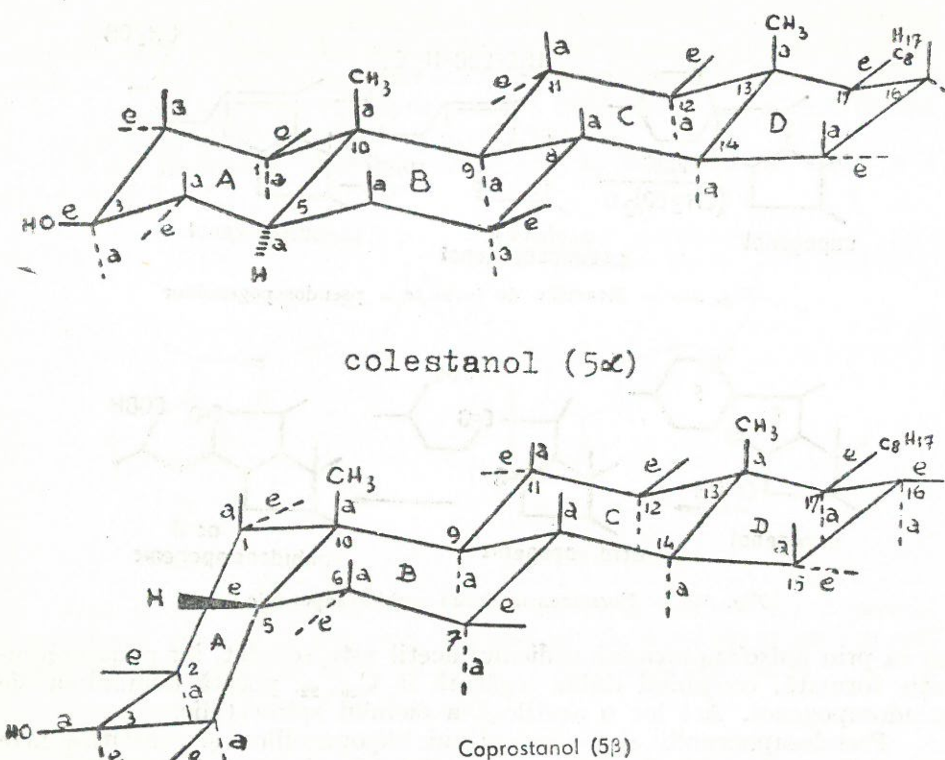


Fig. 358 — Configuraţiile spaţiale ale colestanolului şi coprostanolului

află în spatele planului moleculei, iar configuraţia β (linia plină) se află deasupra planului acesteia. De asemenea, litera *a* indică o orientare axială, pe cînd litera *e* o orientare ecuatorială a substituenţilor.

Cercetarea sapogenolilor sterolici a luat un mare avînt odată cu necesitatea mereu crescîndă de medicamente pe bază de hormoni sterolici ca urmare a descoperirii că aceste sapogenine pot fi convertite prin semisinteză, relativ uşor, în hormoni steroizi.

Structura ciclului piranic din catena laterală, legat de carbonul 22 prin legătură spirostanică, a fost demonstrată prin hidrogenare în mediu acid. Prin această reacţie are loc deschiderea heterociclului cu formarea unui 26-ol, adică a unui dihidrosapogenol.

O reacţie deosebit de importantă pentru practica obţinerii hormonilor steroizi este şi aceea prin care se ajunge la transformarea sapogenolilor, în urma încălzirii cu anhidride acide la 200°C. S-a folosit refluxarea cu anhidridă acetică, n-butirică sau octanoică. S-au făcut încercări şi cu alţi reactanţi ca acidul acetic sau octanoic. Reacţia poate să fie activată de acidul Lewis. Triclorura de aluminiu anhidră, acetatul de zinc, acidul tricloracetic, clorhidratul de piridină ca şi clorura de amoniu în anhidridă acetică, la 140°, au fost, de asemenea, încercate. Prin aceste reacţii are loc o deschidere a ciclului piranic, cu apariţia unei duble legături în ciclul furanic, eliberarea unei funcţii de alcool primar şi acila-

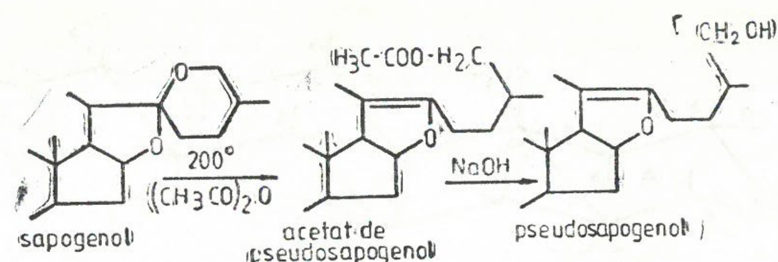


Fig. 359 — Reacţiile de formare a pseudosapogenolilor

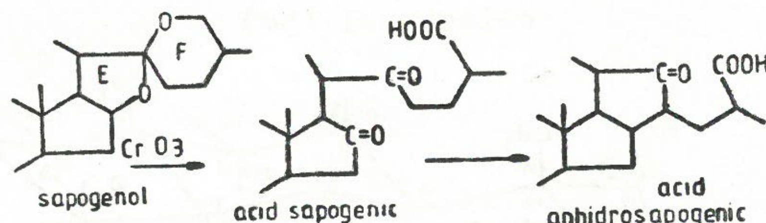


Fig. 360 — Formarea acidului anhidrosapogenic

rea sa prin hidroliza alcalină radicalul acetil este scindat, iar noua combinaţie formată, conţinînd dubla legătură la C_{20-22}, poartă denumirea de pseudosapogenol. Are loc o acetiloză a ciclului spirocetalic.

Pseudosapogenolii sînt izomeri ai sapogenolilor şi constituie faze intermediare, deosebit de preţioase, pentru transformarea, în continuare, în derivaţi sterolici.

Deschiderea ciclurilor E şi F a fost obţinută prin oxidarea sapogenolului acetilat, cu acid cromic. În acest caz se formează un dicetoacid numit acid sapogenic care, în mediu alcalin, pierde o moleculă de apă transformîndu-se într-un acid anhidrosapogenic. Această transformare a servit la dovedirea structurii catenei spirocetalice. (Fig. 359 şi 360).

În mediu acid, în funcţie de condiţiile de lucru, sapogeninele pot suferi diferite izomerizări. Astfel, R. Marker şi E. Rohemann au reuşit să transforme sarsapogenolul, prin fierbere îndelungată, la reflux, cu alcool clorhidric, în izosarsapogenol, care este identic cu smilagenolul. (Fig. 361)

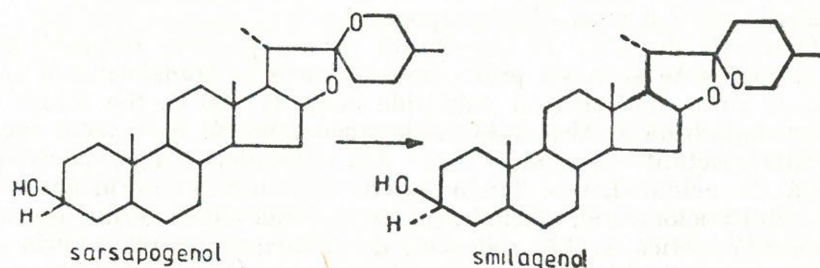
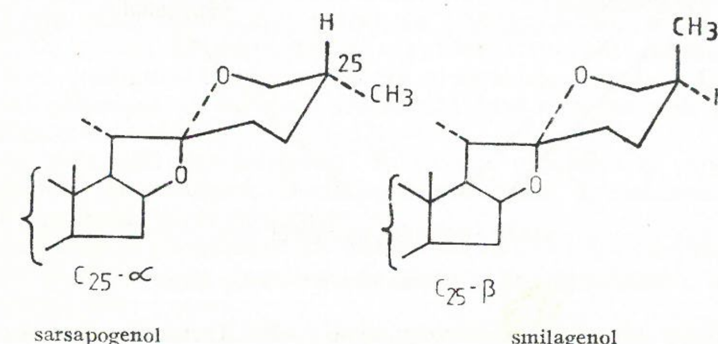


Fig. 361 — Transformarea sarsapogenolului în izomerul său smilagenol

Printre saponinele naturale s-au găsit multe perechi de astfel de izomeri denumiţi „neo" şi „izo". S-a convenit ca izomerul mai puţin stabil să fie considerat forma neo, iar cel mai stabil forma izo. În mediu acid, între cei doi izomeri există un echilibru. Pentru perechea sarsapogenol (forma neo) şi smilagenol (forma izo), raportul este 2/8.

Cei doi izomeri se deosebesc între ei prin orientarea în α sau β a metilului de la C_{25}.



Faţă de cele relatate mai sus înseamnă că în natură există perechi de sapogenoli care se deosebesc prin acest tip de izomerie şi care se pot transforma, dintr-unul în altul, cu ajutorul alcoolului clorhidric.

Sarsapogenol	—	Smilagenol
Texogenol	—	Sarmogenol
Yamogenol	—	Diosgenol
Neotigogenol	—	Tigogenol
Lilagenol	—	Yucagenol

Un nou tip de izomerizare „ciclopseudo" a stabilit configuraţia sapogenolilor naturali neo şi izo ca fiind caracterizaţi prin poziţia 25-β-metil şi 25-α-metil. Liniile punctate arată că atomul de oxigen din ciclul F şi metilul de la C_{20} sînt orientate în spate, în raport cu ciclul E, iar notaţiile α şi β indică orientarea pe care ar primi-o într-un model cu catena deschisă. Existenţa celor două forme a fost pusă în evidenţă prin spectroscopia în infraroşu.

Catena spirocetalică prezintă benzi de absorbţie cuprinse între 1350 şi 875 cm^{-1}. Forma neo se caracterizează printr-o bandă în dreptul vibraţiilor de valenţă de 920—915 cm^{-1} cu o intensitate de 3—4 ori mai mare decît banda de la 899—894 cm^{-1}, pe cînd forma izo prezintă o situaţie inversă, banda de la 899—894 cm^{-1} este de două ori mai intensă decît cea de la 920—915 cm^{-1} (R. K. Aliev, 1965).

În cadrul izomeriei „ciclopseudo", un pseudosapogenol, obţinut aşa cum s-a arătat mai sus, se retransformă prin fierbere cu acid clorhidric alcoolic în sapogenolul original, neo şi izo. Dacă pseudosapogenolul se fierbe însă cu acid acetic şi alcool, suferă o nouă izomerizare de tip ciclopseudo. La rîndul său, ciclopseudosapogenolul trece şi el, prin fierbere cu alcool clorhidric, în sapogenolul original. Transformările pot avea loc pentru fiecare serie izo sau neo. Schematic această izomerie se poate reprezenta ca în fig. 362.

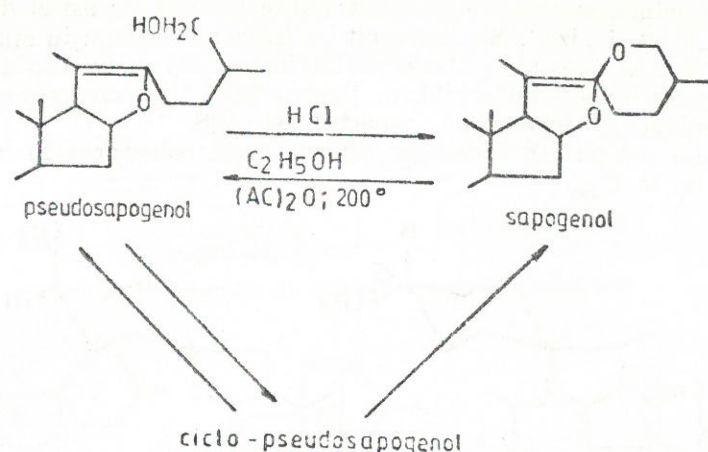


Fig. 3 62. Formarea ciclopse-udosopogenolilor

În urma cercetării acestor compuși, cu ajutorul spectroscopiei în infraroșu, a! rotației moleculare și a rezonanței magnetice nucleare, s-a reușit să se cunoască structura ciclopseudosapogenolilor neo și izo. Ciclopseudosapogenolii se deosebesc de sapogenoli prin orientarea radicalilor metil de la C_{20} și C_{25}. Formele neo și izo ale ciclopseudosapogenolilor diferă prin orientarea atomilor de oxigen din ciclul F (L. Fiser, M. Fiser, 1961).

Ca o concluzie, redăm în tabelul de mai jos (după Hegnauer) configurațiile sapogenolilor sterolici cu răspîndire mai largă în regnul vegetal.

TABELUL 80

Sapogenoli sterolici

Denumirea	C-25	C-5	Substituenți la C
Sarsapogenol	neo	β	3β-OH
Smilagenol	izo	β	3β-OH
Neotigogenol	neo	α	3β-OH
Tigogenol	izo	α	3β-OH
Gitogenol	izo	α	2α, 3β-$(OH)_2$
Neoclorogenol	neo	α	3β, 6α-$(OH)_2$
Clorogenol	izo	α	3β, 6α-$(OH)_2$
Neohecogenol (=sisalogenol)	neo	α	3β-OH, 12-CO
Hecogenol	izo	α	3β-OH, 12-CO
Yamogenol	neo	Δ^5	3β-OH
Diosgenol	izo	Δ^5	3β-OH
Ruscogenol	izo	Δ^5	1β, 3β-$(OH)_2$
Neobotogenol (=corrologenol)	neo	Δ^5	3β-OH, 12-CO
Botogenol (=gentrogenol)	izo	Δ^5	3β-OH, 12-CO
Kammogenol	izo	Δ^5	2α, 3β-$(OH)_2$, 12-CO
Convalamarogenol	Δ^{25}	β	1β, 3β-$(OH)_2$
Neodigitogenol	neo	α	2α, 3β, 15β-$(OH)_3$
Digitogenol	izo	α	2α, 3β, 15β-$(OH)_3$

Probleme foarte delicate au pus, de asemenea, modalitățile cum se leagă diferite oze în catena glucidică a saponozidelor. De cele mai multe ori se obișnuiește să se scrie formula sapogenolului înșirînd apoi la hidroxilul care contractează legătura glicozidică, denumirile ozelor în ordinea considerată.

Stereoizomeria ozelor ca și izomeria α,β-glicozidică necesită configurații spațiale care nu pot fi reprezentate oricum. Poziția acestor oze și tipul de legături, îndeosebi cînd numărul ozelor este mare (5—10 oze) și catena glucidică ramificată, stabilirea poziției ozelor se face cu mare greutate. De aceea, în majoritatea cazurilor structura catenei glucidice nu este încă configurată (vezi structura gipsozidei, seneginei II și a componentului principal al escinei). De regulă însă, ultima oză din catena glucidică este o pentoză.

Ozele cele mai des întîlnite, în catena glucidică a saponozidelor, sînt D-glucoza, D-galactoza, D-xiloza, L-arabinoza, L-ramnoza, L-fucoza, acidul D-glucuronic și D-galacturonic.

Majoritatea saponozidelor posedă o catenă glucidică ramificată, avînd în capăt o pentoză, spre deosebire de glicozidele cardiotonice a căror catenă glucidică este lineară.

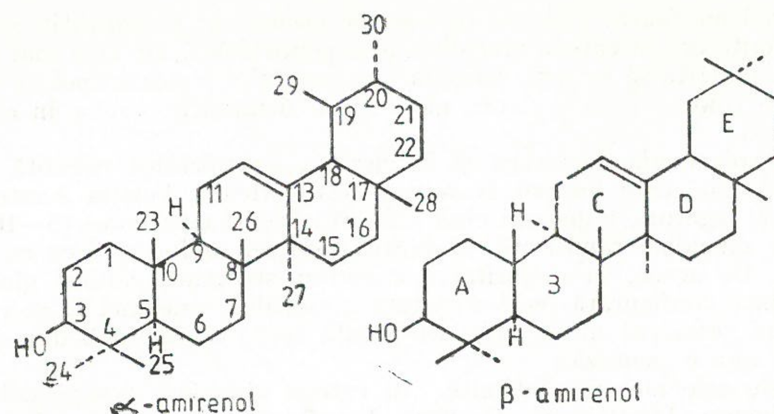
După unii autori (R. Tschesche și colab., 1964) în grupul saponinelor sterolice ar trebui incluși și glicoalcaloizii sterolici (tomatina, solasonina). Un argument, în favoarea acestei clasificări, ar fi similitudinea de structură a nucleului de bază ca și configurația catenei glucidice, foarte asemănătoare cu cea a saponinelor. Reacția acestor substanțe este bazică, datorită azotului heterociclic, dar totodată ele spumifică cu apa, formează colesteride, ca și saponinele sterolice și pot provoca hemoliza eritrocitelor.

Saponozide triterpenice. Sînt cele mai răspîndite saponozide. Deși din punct de vedere al răspîndirii sînt extrem de disparate, se remarcă însă prin marea lor omogenitate structurală.

Structural ele aparțin la trei grupe diferite după cum derivă de la trei compuși de bază considerați a fi α- și β-amirenolul și lupeolul. Din punct de vedere steric, structurile amintite mai sus corespund unor hidrocarburi care sînt ursanul, oleananul și lupanul și în care poziția ciclurilor A/B, B/C, C/D este de tip trans-anti-trans, pe cînd poziția ciclurilor D/E este cis. Acest lucru se poate constata din structurile redate în fig. 363. La primele două formule deosebirea constă numai în substituția metililor de la ciclul E. La cea de ursan, metilul de la C_{19} este de configurație β, iar cel de la C_{20} de configurație α, ambii în poziție ecuatorială. La structura oleananului cei doi metili de la C_{20} sînt diferiți; de configurație β, metilul corespunzător carbonului 29 și α cel corespunzător carbonului 30. Lupanul diferă de celelalte două structuri amintite prin ciclul E, care în poziția 19 posedă un rest izopropilic orientat în α.

Cei mai răspîndiți compuși întîlniți în natură și care corespund, din punct de vedere structural, α- și β-amirenolului sînt, respectiv, acidul oleanolic și acidul ursolic. Este drept că se găsesc și derivați ai lupeolului ca betulinolul, aldehida betulonică sau acidul betulinic, existenți în speciile de *Betula*, dar cu mult mai rar ca derivați de ursan sau oleanan.

Cea mai mare parte a saponozidelor triterpenice au caracter acid, fapt pentru care se mai denumesc și saponine acide. Aciditatea lor este conferită, în primul rînd, de carboxilul din poziția 28 dar și de aci-



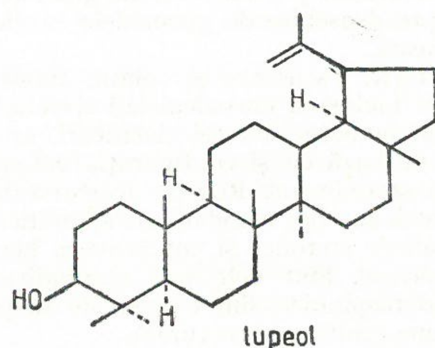


Fig. 363 — Structurile chimice ale agliconilor saponinelor triterpenice

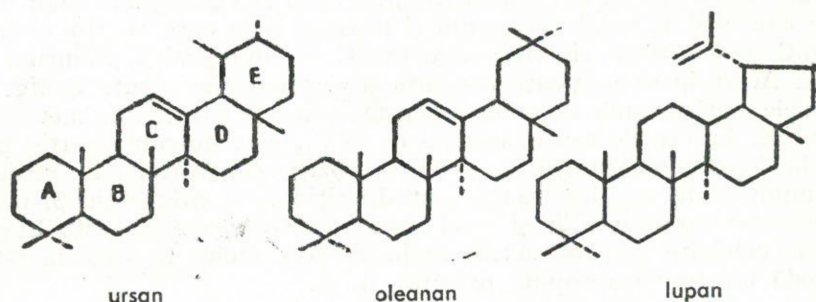


Fig. 364 — Dispoziţia spaţială a ciclurilor hidrocarburilor ursan, oleanan şi lupan

dul uronic (glucuronic sau galacturonic) cînd acesta se află în structura catenei glucidice.

Mai trebuie amintit că la hidroliza acidă a saponozidelor triterpenice se obţin, de cele mai multe ori, structuri modificate, deosebite de substanţele primare. Autorii japonezi (I. Yoshioka şi colab., 1966) au stabilit că hidroliza enzimatică cu ajutorul bacteriilor din sol, cultivate pe

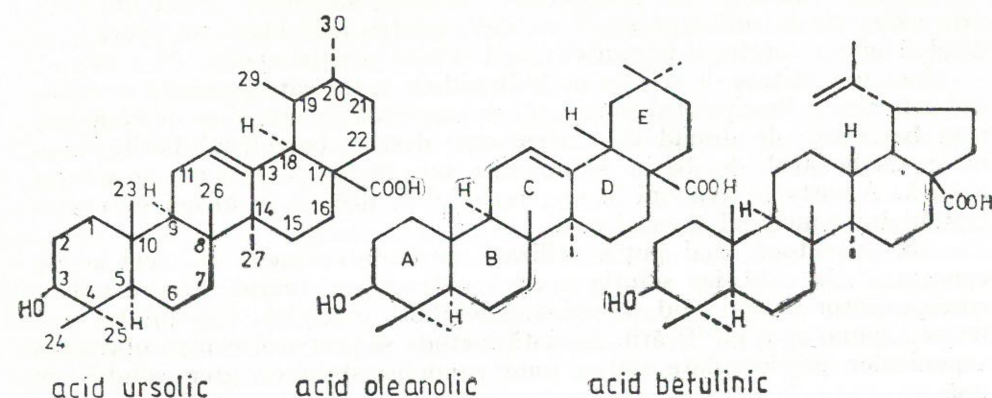


Fig. 365 — Structurile chimice ale acizilor ursolic, oleanolic şi betulinic

medii sintetice conţinînd saponozide ca sursă de carbon, conduc la sapogenolul genuin.

Glicozidarea saponinelor triterpenic are loc la OH din poziţia 3, uneori însă, în cazul derivaţilor polihidroxilaţi, glicozidarea poate avea loc şi în alte poziţii. Catenele glucidice pot cuprinde pînă la 7—10 oze.

De asemenea, saponozidele mai pot fi întîlnite şi sub forma unor esteri sau combinaţii estero-glicozidice. Catena glucidică conferă saponozidelor respective, după mărimea sa şi numărul grupărilor OH, o mare solubilitate în apă.

Clasificarea saponozidelor. Saponozidele se clasifică în două grupe distincte după cele două structuri de bază discutate în capitolul precedent. După unele proprietăţi fizico-chimice sau farmacodinamice cele două grupe de saponine poartă următoarele denumiri:

1. Saponine sterolice, cristalizate, neutre sau toxice;
2. Saponine triterpenice, amorfe, acide sau netoxice.

Prepararea. Pentru obţinerea saponinelor se cunosc mai multe metode de preparare care au fost utilizate într-un mare număr de variante, după caracterele particulare ale materiei prime utilizate la extracţie. Vom reda, pe scurt, principiile metodelor mai frecvent utilizate.

1. Cea mai simplă metodă se bazează pe proprietăţile spumefiante ale saponozidelor. Extractul apos, din produsul vegetal, se agită puternic şi spuma formată se îndepărtează printr-un mijloc adecvat, pe măsura formării sale. Produsul de spumificare separat se usucă şi se purifică.

2. Cel mai frecvent procedeu de preparare este extracţia cu alcool de 90°. Produsul vegetal pulverizat se extrage, prin fierbere la reflux, cu alcool de 90°, colaturile reunite se filtrează şi se lasă în repaos (de preferinţă la răcitor), cînd se depune saponina brută. Sedimentul separat, prin filtrare sau decantare, se supune purificării prin dizolvare în alcool iar soluţia alcoolică, astfel obţinută, se toarnă într-un volum de 10 ori mai mare de eter etilic. Precipitatul care se formează se separă, se redizolvă în alcool, se reprecipită în eter, de un număr suficient de ori, pînă cînd saponina astfel obţinută ajunge la puritatea dorită.

Uneori, înainte de precipitarea în eter, saponina brută obținută prin extracția la reflux se spală cu eter, pentru delipidare, se usucă și se dizolvă într-o cantitate minimă de apă. Peste soluția apoasă de saponină se aduce o cantitate de soluție de hidroxid de bariu care precipită complexul saponinic. Precipitatul se separă, se suspendă în apă și se descompune prin barbotare de dioxid de carbon care desface complexul barito-saponinic. Carbonatul de bariu se depune, iar saponina rămîne în soluția apoasă. Aceasta se evaporă la sec, reziduul se dizolvă în alcool și se precipită, după modelul de mai sus.

3. O metodă, mai puțin utilizată, prevede extracția cu acid acetic concentrat, la cald, iar soluția acetică obținută se toarnă într-un volum corespunzător de apă cînd saponina, insolubilă, precipită. Precipitatul izolat se supune apoi purificării. Această metodă se pretează pentru obținerea saponinelor neglicozidate sau a unor saponine sterolice, greu solubile în apă.

Deși saponinele cu structură triterpenică poartă și denumirea de saponine acide, nu totdeauna conțin funcția carboxil. Deoarece, unele dintre acestea au în molecula lor numai funcții alcoolice, nu au caracter acid, sînt neutre.

Cum de multe ori astfel de saponine triterpenice sînt constituite dintr-un amestec de compuși acizi și neutri, separarea lor se face astfel. Complexul saponinic se dizolvă într-o soluție concentrată de hidroxid de potasiu care apoi se toarnă într-un volum mare de apă. Fracțiunile saponinice cu caracter neutru vor precipita datorită solubilității reduse în apă, pe cînd cele acide vor rămîne în soluție sub formă de sare de potasiu. Se filtrează și se separă, în acest fel, fracțiunile neutre. Soluția alcalină rămasă se acidulează, cînd se vor separa, prin precipitare, fracțiunile cu caracter acid.

Proprietăți fizice. Saponozidele sînt, în general, substanțe amorfe ce dau în apă soluții coloidale. Uneori saponozidele sterolice se obțin sub formă cristalizată de unde numele de saponozide cristalizate. Cele triterpenice sînt amorfe. Unele saponozide sînt greu solubile în apă sau, cel puțin, în apă rece ca și în alcool. În schimb, în apă fierbinte sînt cu mult mai solubile. Sînt ușor solubile în alcool diluat și în alcool concentrat, la fierbere. În ceilalți solvenți organici sînt insolubile.

Saponozidele posedă proprietăți de tenside scăzînd tensiunea superficială la interfaza apă/ulei sau apă/aer. Datorită acestei calități au proprietăți spumefiante, detergente, emulsionante.

S-a pus de mult timp întrebarea, în ce măsură proprietățile caracteristice saponinelor sînt legate de elementele structurale, tipice ale acestora.

Capacitatea de spumefiere se explică, ca și la detergenți, prin prezența în aceeași moleculă a unui rest hidrofil alături de unul lipofil. Dar, acest element se întîlnește și la alți compuși naturali, mai ales de natură glicozidică, care însă, spre deosebire de saponine, nici nu formează complecși cu colesterolul și nici nu hemolizează eritrocitele. Deci, aceste două din urmă proprietăți le-ar fi în fond caracteristice. Ele ar trebui să-și găsească fundamentarea în structura saponinelor, dar întrebarea rămîne încă deschisă dacă localizarea celor două proprietăți se află în genol, în catena glucidică, sau se împarte între cele două. De asemenea, este încă neclar

faptul dacă capacitatea hemolitică și cea de complexare a colesterolului sînt legate de același element structural, mergînd deci în paralel, sau nu.

Trebuie specificat faptul că cercetări sistematice, care au fost întreprinse, au demonstrat că între calitățile de tensid și intensitatea hemolizei provocate nu se poate face și nici nu există, în fapt, vreun paralelism. Tschesche și Wulff au elaborat o micrometodă de determinare a capacității complexante a saponinelor față de colesterol care reprezintă, de fapt, o modificare, în sens cantitativ, a metodei lui Koffler. Conform acestei metode, autorii au stabilit că între capacitatea hemolitică și intensitatea tendinței de formare a colesteridelor nu există nici un fel de paralelism. Ordinea, în ceea ce privește așezarea saponinelor într-o scară valorică, după intensitatea proprietății colasterol-complexantă, diferă foarte mult de scara capacității hemolizante. Astfel, ciclamina, escina, primulasapogenina, sarsapogenina, cu indici hemolitici foarte ridicați, prezintă o tendință relativ redusă de formare a unor colesteride. În sfîrșit, prin prezența carbonilor asimetrici existenți în structura lor, saponozidele deviază planul luminii polarizate, sînt înzestrate, cu alte cuvinte, cu activitate optică.

Proprietăți chimice. Datorită faptului că saponozidele sterolice nu au grupări carboxilice pe nucleul lor, ele au o reacție neutră și alcătuiesc grupa saponozidelor neutre. Cele triterpenice, în general sînt acide datorită grupării COOH și sînt incluse în grupa saponinelor acide. Cele sterolice precipită cu soluția concentrată de hidroxid de bariu și soluția de acetat bazic de plumb. Saponozidele triterpenice precipită cu soluția de acetat neutru de plumb și alte săruri neutre în soluție saturată. Prin hidroliză acidă se pune în libertate un genol care, în general, este cristalizat.

Hidroliza saponozidelor se poate efectua și pe cale enzimatică. În acest caz legăturile glicozidice dintre diferitele oze ca și cea dintre partea glucidică și aglicon, nu se desfac în totalitate și concomitent, ci printr-o serie de etape intermediare. Pe măsura scindării fiecărei molecule de oză, rămîn fracțiuni intermediare mai simple, de asemenea glicozidice, și care poartă denumirea de progenine sau progenoli. În timpul hidrolizei se scindează mai întîi hexozele, apoi pentozele și abia în ultimă instanță acizii uronici.

Ca orice substanță organică ce posedă grupări OH și COOH sapogenolii (sapogeninele) se pot caracteriza prin compuși de metilare, acetilare și esterificare. O altă reacție generală pe care o dau saponozidele este cea cu acizii concentrați cînd rezultă compuși divers colorați.

Reacții de identificare

1. Cu acidul sulfuric concentrat toate saponozidele dau colorații galbene ce trec în roșu, roșu violaceu, violet și albastru. Reacția poartă numele lui Kobert (v. pag. 568 fig. 337).

2. *Reacția Salkowski.* Cînd reacția cu acid sulfuric concentrat se efectuează în soluție cloroformică, are loc, mai întîi, apariția unei colorații galbene care apoi trece în roșu închis.

3. *Reacția Liebermann—Burchard.* Dacă la soluția cloroformică de saponină se adaugă anhidridă acetică iar apoi, cu precauție, acid sulfuric concentrat, încît acesta să formeze un strat separat pe fundul eprubetei, se poate observa o suită de colorații. La zona de contact dintre cele două

straturi are loc apariția unei colorații roșii violet, iar stratul superior se colorează mai întîi în albastru, iar la sfîrșit în verde, în cazul saponinelor triterpenice. În prezența saponinelor sterolice, se formează, la zona de contact, un inel de culoare brună, pe cînd stratul superior prezintă aceeași colorație ca mai sus.

4. *Reacția Rosenthaler.* Prin această reacție se pot diferenția saponinele sterolice de cele triterpenice. În prezența reactivului Rosenthaler (soluție 1% de vanilină în acid clorhidric concentrat) sapogenolii sterolici se colorează în violet în timp ce sapogenolii triterpenici nu dau această reacție. După cercetări mai noi, ambele tipuri de sapogenoli conduc, dacă se înlocuiește HCl cu H_2SO_4 conc., la apariția colorației.

5. *Reacția Brieskorn—Briner.* La efectuarea acestei reacții se utilizează acidul clorosulfonic dizolvat în Sesolvan NK, în prezența căruia saponinele sterolice dau o colorație brună.

6. *Reacția Windaus.* O reacție netă de diferențiere este aceea conform căreia saponozidele sterolice dau cu colesterolul combinații cristalizate, insolubile în apă, denumite colesteride.

Tscheche și Wulff au modificat reacția lui Windaus în modul următor: pe o bandă de hîrtie cromatografică se aduce o cantitate bine determinată de saponină (între 10—30 ng, dependent de greutatea moleculară), sub forma unei soluții preparate într-un amestec alcool-apă (1 : 1). Peste aceasta se aplică o soluție conținînd 7 ng colesterol, în soluție alcoolică. Cantitățile aplicate se aleg astfel încît să fie echimoleculare. Banda de hîrtie se menține 48 ore într-o atmosferă saturată cu vapori de alcool—apă, la 37 °C, apoi se usucă și se developează cu tetraclorură de carbon. Colesterolul nereacționat migrează cu acest solvent la un $R_f = 0,8$, în timp ce saponina și colesterida rămîn pe linia de start. Dacă colesterolul care a fost utilizat pentru formarea colesteridei este marcat cu ^{14}C la C_4, în continuare se decupează din banda de hîrtie zona liniei de start și se măsoară intensitatea impulsurilor radioactive, într-un radiocromatograf pentru hîrtie. Rezultatele se exprimă la % în colesterol legat sub formă de colesteridă.

Dacă banda de hîrtie se fierbe cu xilol, acesta descompune colesterida, dizolvă colesterolul, iar pe hîrtie rămîne numai saponina. Aplicînd apoi hîrtie pe o placă de gelatin-sînge în dreptul porțiunii impregnate cu saponină apare o zonă de hemoliză (vezi mai jos cromatografia pe strat subțire a saponozidelor).

Reacția descrisă se bazează pe proprietatea, mai generală a saponozidelor sterolice de a da precipitate cristaline cu unii alcooli ca alcoolul butilic, amilic, octilic, geraniolul, linalolul, alți alcooli terpenici, fenolul, tiofenolul etc.

Colesteridele nu mai au proprietăți hemolitice.

7. *Hemoliza globulelor roșii.* O suspensie de globule roșii tratată cu un decoct din plante ce conțin saponozide trebuie să devină transparentă, limpede și roșie, iar prin repaus să nu depună un sediment roșu de hematii.

În ce privește mecanismul hemolizei se pare că este de natură coloid-osmotică și nu datorită tensioactivității saponozidelor. Probabil că hematiile se umflă, datorită unor diferențe de presiune osmotică, și apoi se sparg punînd în libertate hemoglobina. Mai probabil însă procesul s-ar datora formării unor complecși saponină-proteine eritrocitare din membrana acestora.

8. Saponozidele se pot identifica direct în secțiunile practicate în organele plantei, prin metoda gelatin-sînge. Se includ secțiunile, sau chiar rondelele de hîrtie îmbibate cu saponine în mediu de gelatin-sînge și se urmărește apariția cîmpului hemolitic.

Analiza cromatografică pe strat subțire (CSS) a saponinelor

Prepararea extractului: 2 g produs pulverizat se extrage cu 15 ml etanol 70% timp de 15 minute. Extractul filtrat se concentrează la 5 ml. Se aduce la start 20—40 µl.

Extractul de *Liquiritiae radix* (Ph. Eur. II): 1 g produs pulverizat se agită 15 minute cu 20 ml cloroform apoi se filtrează. Filtratul se evaporă la sec, reziduul se dizolvă în 2 ml cloroform-metanol (1 : 1) (extract I).

Extractului se adaugă 30 ml acid sulfuric 0,5 M și extrage la reflux timp de 60 minute. După răcire amestecul se agită de două ori cu 20 ml cloroform. Amestecul se trece peste sulfat de sodiu anhidru. Extractul cloroformic se evaporă la sec. Reziduul se dizolvă în 2 ml cloroform-metanol (1 : 1) (extract II după hidroliză). Se aduce la start 10 µl.

Soluții de referință: 2 mg din fiecare substanță de referință se dizolvă în 2 ml de metanol. Se aduce la start 10 µl.

Adsorbant: silicagel GF_{254} sau silicagel 60 F_{253} plăci,

Sistem de solvenți:

1. cloroform-metanol-apă (64 : 50 : 10)
2. cloroform-metanol-apă (70 : 30 : 4)
3. cloroform-metanol (95 : 5) (Ph. Eur. II) pentru separarea acidului gliciretinic (ac. gliciretic).

Revelare: UV numai pentru acidul gliciretinic.

Reactivi:

a. sînge: la 10ml soluție citrat de sodiu se adaugă 90 ml sînge proaspăt de bovine, 2 ml din acest amestec se tamponează cu 30 ml fosfat la pH 7,4. Plăcile se pulverizează în poziție orizontală;

b. vanilină-acid sulfuric: 5% acid sulfuric în etanol (soluția I). 1% vanilină în etanol (soluția II). Plăcile se pulverizează cu 10 ml soluție I și imediat cu 5—10 ml soluție II. După încălzire la 110 °C timp de 5—10 min. plăcile se analizează (viz.);

b_1. Aldehida anisică cu acid sulfuric dă culori similare;

c. Triclorura de stibiu (20% în cloroform). Se pulverizează plăcile cu 10 ml. Se încălzește 6 min. la 100 °C și se examinează (viz.);

d. Komorowsky. 1 ml acid sulfuric-etanol (1 : 1) se adaugă la 10 ml soluție metanolică de 2% 4-hidroxibenzaldehidă înainte de întrebuințare. Plăcile se pulverizează, se încălzesc la 100 °C, 5—10 min. și se examinează (viz.).

TABELUL 81

Rezultate

Denumirea produsului	Principii active	Sistem solvenți	R_f, cca.	Reactivi	Culoare	
					viz.	UV 365 nm
Primulae radix	acid primulic A	1	0,2—0,3	d	violet închis	—
			0,3—0,5	c	violet	brun-deschis
Saponariae radix	gipsozida	1	0,2—0,4	a	hemoliză	—
					violet închis	verde-albastru
Liquiritiae radix	glicirizina	1	0,2—0,3	c	violet	
	flavone	1	0,6—0,75	c	roșu-brun	albastru închis și deschis
	ac. gliciretic	3	0,25	b_1	violet	—
Hippocastani semen	escine	1	0,5	c	violet	verde-gri
Hederae folium	hederacozida	1	0,4—0,6	a	hemoliză	—
Ginseng radix	ginsenozide	1	zona 0,25—0,6	c	violet	verde-pal
			zona 0,3—0,75	b	violet închis	—
Sarsaparillae radix	parilina pariglen etc.	1	zona 0,2—0,75	b	galben-brun	—
			0,55—0,75	a	hemoliză	—

Pentru cromatografia pe hîrtie se folosesc ca sisteme de solvenți: butanol-acid acetic sau butanol-piridină (B. Pasich, 1961).

Dozarea saponozidelor. Pentru dozarea saponozidelor s-au elaborat metode fizice, fizico-chimice și biologice.

Metode fizice

Indicele de spumificare. Determinările fizice se bazează pe tensiunea superficială crescută a substanțelor saponinice. Concentrația în saponină, din produsul de analizat, se determină în raport cu concentrația unei soluții de saponină etalon.

10 ml din soluția de analizat se agită timp de 15 secunde într-o eprubetă ale cărei dimensiuni sînt 16 × 160 mm; trebuie să se formeze la suprafața lichidului un strat de spumă înalt de 1 cm și care să persiste 15 minute. Se determină diluția minimă care să respecte aceste condiții.

Această metodă de determinare are caracter mai mult orientativ (cel mult calitativ) pentru că este dependentă de o mulțime de factori începînd cu structura diferitelor tipuri de saponine și continuînd cu concentrația, temperatura, pH-ul, timpul și intensitatea agitației etc.

Metode fizico-chimice

1. La încălzirea saponozidelor cu acid sulfuric în prezența antronei se produc colorații diferite care se pretează fotometrării. Reacția se datorește ozelor ce constituie partea glucidică a saponozidei. În prezența acidului sulfuric ozele se transformă în derivați de furfurol care formează cu antrona complecși colorați.

2. Altă metodă, asemănătoare celei de mai sus, constă în tratarea saponozidelor triterpenice cu acid clorhidric concentrat și naftol. Complexul colorat care se formează este supus fotometrării.

3. Tot ca reactiv de culoare pentru determinări colorimetrice poate fi utilizată soluția cloroformică de pentaclorură de stibiu.

4. O metodă gravimetrică utilizează complexul pe care unele saponozide îl dau cu ferocianura de zinc. Se formează un precipitat insolubil în apă care se filtrează, se usucă și se cîntărește.

5. B. Pasich utilizează separarea saponinelor prin cromatografie pe strat subțire, extracția lor de pe cromatoplăci cu un solvent adecvat și spectrofotometrarea soluțiilor obținute.

Metode biologice

1. Determinarea saponinelor cu ajutorul indicelui hemolitic. Saponinele, datorită proprietăților lor tensioactive sau coloid-osmotice, determină ieșirea hemoglobinei din hematiile care se găsesc într-o soluție tamponată de ser fiziologic.

Într-o eprubetă în care se găsește o soluție fiziologică conținînd hematii în suspensie, se va observa, după un timp de repaos, depunerea pe fundul eprubetei a unui sediment colorat roșu intens. Dacă în soluție se găsește o substanță tensioactivă (saponină), aceasta va determina ieșirea hemoglobinei din hematii prin membrana care devine permeabilă astfel încît soluția se va colora în roșu aprins.

Pe fundul eprubetei vor rămîne stromele incolore (denumite și „fantome") ale fostelor hematii.

Pentru obținerea unei reacții de hemoliză promptă și sensibilă nu pot fi utilizate hematiile oricărei specii de animale. După specie, hematiile prezintă rezistențe diferite la hemoliză ceea ce conferă dificultăți la standardizarea metodei.

Cele mai favorabile acestui scop s-au dovedit a fi hematiile de berbec. Acestea se obțin din sînge proaspăt recoltat, defibrilat, centrifugat, iar sedimentul de hematii este spălat cu ser fiziologic tamponat la pH = 7,4.

Deoarece diferitele saponozide posedă proprietăți tensioactive diferite și acțiunea lor hemolitică asupra eritrocitelor este diferită. Cercetînd acțiunea de hemoliză a diferitelor saponine, sau a produselor cu saponine, în condiții standard față de o substanță de referință, se pot obține valori caracteristice produsului dat. Astfel de valori poartă denumirea de *indice hemolitic*.

După Paech și Tracey (1955) se definește ca indice hemolitic valoarea inversă a acelei concentrații a substanței de examinat care, în condițiile stabilite, provoacă hemoliza totală a tuturor globulelor roșii din proba de analizat.

Indicele hemolitic este utilizat pentru determinarea cantitativă a saponinelor în produse. Metoda de determinare este descrisă în Farmacopeea Română ed. a X-a. Menţionăm că valorile obţinute pe această cale sînt destul de relative şi nu există o concordanţă între indicele hemolitic şi cel de spumificare.

2. Datorită toxicităţii saponinelor asupra peştilor, s-a utilizat această proprietate pentru stabilirea unei valori de caracterizare cantitativă în genul indicelui hemolitic şi care poartă denumirea de *indice peşte*. Valorile obţinute sînt şi mai relative decît cele stabilite prin intermediul indicelui hemolitic.

În soluţia de saponină peştii manifestă simptome de intoxicare trecînd iniţial printr-o fază de excitare, apoi încep să înoate pe o parte sau pe spate, fază urmată de paralizia totală şi în sfîrşit moartea animalului.

Se utilizează pentru determinări exemplare de 2—4 cm, din specia *Carassius vulgaris*, trebuind ca dintr-un lot de 5 peşti să moară cel puţin 3.

3. *Indicele vierme*. În mod identic determinării indicelui peşte, se pot utiliza viermi din specia *Tubifex tubifex* (rîme). În condiţiile experienţei trebuie să se ajungă la paralizia totală a viermilor.

Acţiune farmacodinamică. În general, acţiunea farmacodinamică depinde de tipul saponinei, doză, şi calea de administrare. Administrate pe cale orală ele nu se absorb dar, în doze mari, pot produce fenomene toxice. Cu toate acestea, ele joacă un rol deosebit de important în favorizarea solubilităţii şi absorbţiei în organism a unor substanţe medicamentoase.

Asupra epiteliilor au de obicei o acţiune iritantă. Sînt însă şi cazuri cînd unele saponine pot fi chiar stimulente ale acestora. Aceste acţiuni se datoresc proprietăţilor tensioactive ale saponinelor şi nu colesteridelor, care se credea că se formează între saponinele sterolice şi colesterolul celular.

Aşa cum s-a mai specificat, în urma aplicării metodei lui Tschesche şi Wulff s-a putut demonstra că nu există nici un paralelism între capacitatea hemolitică şi intensitatea tendinţei de formare a colesteridelor. În orice caz această proprietate nu este valabilă pentru saponinele triterpenice care nu formează colesteride dar care, datorită însuşirilor tensioactive, favorizează absorbţia în intestin.

Prin iritarea mucoasei bucale, gastrice şi a esofagului, produc creşterea secreţiei salivare şi stimularea secreţiei bronhice, fluidificarea mucusului şi îndepărtarea lui. Aceste acţiuni au loc la administrarea în doze mici a saponinelor, doze pentru care sînt, de altfel, folosite în terapeutică ca expectorante. În schimb, în doze mari, saponinele au acţiune emetică.

În ce priveşte mecanismul de acţiune al saponinelor în terapia expectorantă, se explică prin excitarea terminaţiilor vagale, prin acţiunea asupra receptorilor colinergici, reglînd secreţiile bronşice şi stimulînd pe cale reflexă fluidificarea secreţiei şi uşurînd, prin aceasta, expectoraţia.

De asemenea, posedă proprietăţi sternutatorii şi produc sîngerarea gingiilor.

Saponinele produc creşterea diurezei şi a transpiraţiei.

Acţiunea hemolitică a saponozidelor este potenţată de prezenţa lecitinelor care nu sînt fixate de colesterol.

Deoarece, în apă, saponinele se dizolvă dînd soluţii coloidale, trec greu prin membranele semipermeabile. Aceasta face ca ele să se absoarbă

greu la nivelul intestinului subţire, ceea ce explică de ce pot fi ingerate cantităţi mari de alimente cu conţinut bogat în saponine fără ca acestea să producă accidente. Este cazul, îndeosebi, al saponinelor triterpenice, foarte bogat reprezentate în unele alimente (sfeclă, halva, halviţă etc.).

Saponinele sterolice, în schimb, se absorb mai uşor şi sînt mai rezistente faţă de enzimele din intestin care le-ar putea hidroliza conducînd la agliconi insolubili, aşa cum se întîmplă cu cele triterpenice. În felul acesta se explică de ce saponinele sterolice sînt mai toxice. Datorită proprietăţilor lor tensioactive au însă o influenţă importantă asupra altor substanţe active, ingerate, cărora le favorizează absorbţia prin scăderea tensiunii superficiale la nivelul vilozităţilor intestinale. Aşa este cazul cu heterozidele cardiotonice, alcaloizii din curara etc.

Saponinele, datorită aceloraşi proprietăţi tensioactive, măresc permeabilitatea vaselor sanguine la nivelul capilarelor, ceea ce mai poate explica, în parte, şi acţiunea lor hemolitică. În ce priveşte mecanismul acţiunii diuretice, nu este încă bine explicat, dar se pare că se datoreşte acţiunii iritante a saponinelor asupra epiteliului renal, ceea ce măreşte, în ultimă instanţă, traficul unor substanţe cu acţiunea diuretică la nivelul rinichiului. Adminstrarea intravenoasă a saponinelor provoacă moartea, după convulsii şi dispnee, prin oprirea inimii în sistolă şi paralizie respiratorie.

În doze subletale, ingerarea saponinelor provoacă salivaţie, vomă, strănut, diaree, pierderea apetitului, paralizie.

În altă ordine de idei, saponinele au acţiune stimulatoare asupra seminţelor în germinare, asemănător fitohormonilor de creştere.

Întrebuinţări. Produsele cu saponine sînt folosite în farmacie pentru obţinerea medicamentelor cu acţiune emetică şi expectorantă. În tehnologia farmaceutică sînt utilizate ca agenţi de emulsionare, datorită aceloraşi proprietăţi de tenside, despre care s-a vorbit mai sus. Ele îşi găsesc o largă aplicabilitate în tehnică drept detergenţi şi spumefianţi. Cel mai frecvent sînt utilizate în industria textilă ca agenţi de spălare.

În alimentaţie, saponinele sînt folosite pentru obţinerea unor băuturi spumoase, a cremelor de patiserie, a halviţei şi halvalei. În sfîrşit, sînt tot atît de mult folosite în cosmetică pentru prepararea pastelor de dinţi, a cremelor şi a spray-urilor spumante.

TABELUL 82

Produse vegetale mai importante cu saponine

Denumirea produsului	Familia şi specia	Saponina		Indicele hemolitic
		Conţinut %	Natura	
1	2	3	4	5
Primulae rhizoma cum radicibus	*Primula veris* L. *Primula elatior* (L) Hill et *P. species*	5—10	ac. primulic ac. primulic triterpenică	3000 3000
Saponariae rubrae radix	*Saponaria off.* L.	5—10	saporubina triterpenică	1700
Saponariae albae radix	*Gypsophila paniculata* L.	15—20	saponinum album triterpenică	2500—3900

1	2	3	4	5
Liquiritiae radix	*Glycyrrhiza glabra* L.	6—18	glicirizina triterpenică	—
Polygalae herba	*Polygala amara* L.	1	triterpenică	3300
Senegae radix	*Polygala senega* L.	10	senegină triterpenică	2500—4500
Hippocastani semen	*Aesculus hippocastanum* L.	10—25	escina triterpenică	4800
Sapindi fructus et semen	*Sapindus saponaria* *Sapindus utilis* L.	10—15 68	triterpenică triterpenică	— —
Koelreuteriae semen	*Koelreuteria paniculata* Laxm.	3	triterpenică	—
Equiseti herba	*Equiasetum arvense* L.	6—8	ecvisetina triterpenică	200
Quillayae cortex	*Quillaya saponaria* Mol.	10	quilaia-saponina triterpenică	2500—4500
Betulae folium	*Betula species*	3	triterpenică	—
Herniariae herba	*Herniaria glabra* L.	3	herniarina triterpenică	1500—3000
Hederae folium	*Hedera helix* L.	—	hederină triterpenică	400
Virgaureae herba	*Solidago virgaurea* L.	—	ac. poligalic ac. oleanolic baiogenin	3000
Panax ginseng radix	*Panax ginseng* C. A. Meyer	1	triterpenică	—
Sarsaparillae radix	*Smilax species*	—	sarsaponină steroidică	4000
Yuccae radix	*Yucca species*	—	yucconină steroidică	—
Agavae folium et radix	*Agave species*	—	steroidică	—
Dioscoreae tubera	*Dioscorea deltoidea*	—	dioscina sterolică	—
Digitalis folium	*Digitalis species*	—	digitonină gitonină și tigonină steroidice	—
Verbasci flores	*Verbascus thapsiforme* L. *V. phlomoides* L.	— —	triterpenică steroidică triterpenică steroidică	4500 4500
Solani laciniati folium	*Solanum laciniatum*	2	steroidică	—

Bibliografie

1. WAGNER H., S. BLADT, E. M. ZGAINSKI — Plant Drug Analysis, Springer-Vlg., Berlin, Heidelberg, New York, Tokio, 1984, 51.
2. GRIGORESCU EM., U. STĂNESCU — Farmacognozie, vol. IV, IMF Iași, 1982, 38.
3. CIULEI I., L. SOMMER, V. ISTUDOR — Farmacognozie, vol. I, IMF București, 1979.
4. TEUSCHER E. — Pharmakognosie, Akademie-Verlag, Berlin, 1978, 174.
5. RUSSO G. — Fitoterapia 2, 1971, 61.
6. STAHL E. — Cromatographische und microskopische Analyse von Drogen, G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1970.

10.1. Produse ce conțin saponozide triterpenice

10.1.1. Primulae rhizoma cum radicibus

Produsul este constituit din rădăcinile și rizoamele speciilor *Primula officinalis* (L.) Hill. (*sin. Primula veris* L.) și *Primula elatior* (L.) Grufb. *(Primulaceae)*, denumite popular ciuboțica cucului.

Aceste specii cresc prin fînețele și pășunile însorite, prin luminișurile pădurilor din regiunile deluroase și montane ale Europei și Asiei de nord.

Sînt plante erbacee, vivace prin rizomul lor, scurt și oblic, din care pornesc numeroase rădăcini subțiri, filiforme. Frunzele dispuse într-o rozetă bazilară, au o formă elipsoidală ce se îngustează brusc într-un pețiol aripat. Marginea frunzelor este inegal dințată, ondulată, cu nervație reticulată. Din cauza numeroșilor peri frunzele capătă o culoare verde-cenușie, mai ales de partea inferioară. Din centrul acestor rozete de frunze, primăvara se dezvoltă tulpina scapiformă înaltă de 15—30 cm, teminată cu o inflorescență umbeliformă, pendulă la început, erectă mai tîrziu.

Florile galben-portocalii *(Primula officinalis)* sau alb-gălbui *(Primula elatior)*, sînt pentamere, cu un caliciu tubulos terminat cu 5 lobi lat-ovați. Corola campanulat-infundibuliformă formează un tub mai lung decît caliciul. Androceul izostemon. Gineceul cu placentație centrală, stilul terminat cu un stigmat globulos care, prin lungimea sa, determină heterostilia florilor, completează caracteristica acestora. Fructul este o capsulă. Înflorește din martie pînă în aprilie.

Obținerea produsului. Rizomul și rădăcinile se recoltează primăvara, de la apariția rozetei de frunze bazilare pînă la formarea fructelor. Acestea se scot cu hîrlețul din pămînt, se scutură, se spală rapid într-un curent puternic de apă pentru a nu dizolva saponinele, se lasă să se svînte cîteva zile după care se usucă, la soare, sau în poduri cu acoperișuri de tablă, precum și în uscătorii la 40—50°C.

Caractere macroscopice. Rizomii obținuți de la cele două specii sînt scurți, cilindrici, drepți sau recurbați, cu suprafața neregulată și acoperită de numeroase nodozități ale tulpinilor și frunzelor, la partea lor superioară. Restul suprafeței rizomului este acoperit de numeroase rădăcini secundare, filiforme, care îl învelesc și care împiedică observarea sa înainte de a fi îndepărtate complet. În produsul oficial rizomul este însoțit totdeauna de rădăcinile sale.

Rizomii sînt lungi de aproximativ 2—10 cm și groși de aproximativ 0,5 cm. Rădăcinile, în schimb, au 1 mm grosime și sînt lungi pînă la 10 cm. Fractura este netedă, granulară.

Culoarea rizomilor primei specii este albicioasă pe cînd la *P. elatior*, brună sau roșie brună.

Uscate, rădăcinile prezintă un miros aromat, de anason la *P. officinalis* și de salicilat de metil la *P. elatior*, pe cînd în stare proaspătă sînt inodore. Gustul este iritant.

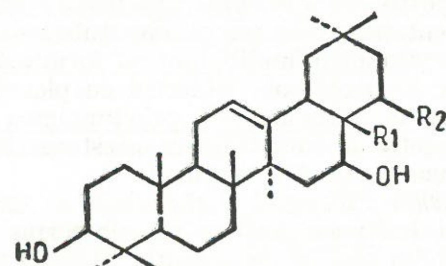
Caractere microscopice. Secțiunea transversală a rizomului prezintă un parenchim cortical delimitata la exterior de o epidermă, iar la interior de o endodermă și un periciclu pluristratificat. Fascicolele libero-lemnoase, în număr de 12—20 sînt dispuse pe un cerc limitat la interior de măduvă. Uneori se evidențiază un început de structură secundară.

Rădăcinile prezintă o structură primară cu 6—8 fascicole libero-lemnoase.

Celulele parenchimatice din structura rizomului şi rădăcinilor conţin granule de amidon.

Impurificări. Rădăcinile speciei *Primula officinalis* se pot confunda cu rădăcinile speciei *Cynanchum vincetoxicum* (L.) Pers., datorită marilor asemănări. Pot fi însă decelate cu uşurinţă prin reacţia de culoare pe care o dau cu H_2SO_4 conc. secţiunile transversale ale rădăcinilor : în roz de *(Primula officinalis)*, (brun-negricioasă *(Cynanchum vincetoxicum)*.

Compoziţia chimică. Produsul conţine 5—10% saponine triterpenice. Atît *P. officinalis* cît şi *P. elatior* conţin cîte o saponină de bază, predominantă cantitativ, şi care poartă denumirea de acid primulic A, respectiv acid elatioric sau primula-saponinan A. Ambele saponine reprezintă glicozidele aceluiaşi aglicon, un alcool triterpenic, denumit primulagenol A. Astăzi se admite că agliconul genuin este protoprimulagenol A. Au mai fost izolaţi agliconii : priverogenolii A şi B şi derivaţii lor acetilaţi, acidul echinocistic, ale căror structuri sînt date în figura 366.



primulagenol A	R_1 = CH_2OH, R_2 = H
priverogenol A	R_1 = CHO, R_2 = OH
primulagenol D	R_1 = CHO, R_2 = H
genol d	R_1 = CH_3, TR_2 = H
genol j	R_1 = CH_2OH_3, R_2 = OH

Fig. 366 — Structurile chimice ale agliconilor

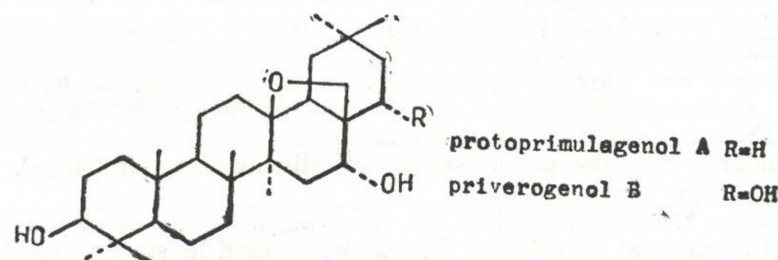


Fig. 367 — Structurile chimice ale protoprimulagenolului A şi priverogenolului B

Catena glucidică a acidului primulic este formată din glucoză, acid glucuronic şi galactoză, iar a acidului elatioric din două molecule de glucoză, galactoză şi ramnoză.

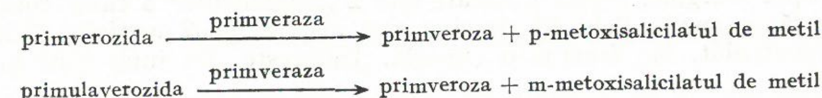
P. officinalis mai conţine acizii primulic B şi C iar *P. elatior*, încă opt saponozide neutre, cu agliconi indicaţi convenţional cu litere de la a la j, alături de dehidro-28-primulagenol A, şi cinci saponine acide cu agliconi ca acidul echinocistic, priverogenolii A şi B etc. (Tschesche şi Ziegler, 1966).

Cercetările lui Tschesche şi ale colaboratorilor săi au arătat că din totalul sapogenolilor care alcătuiesc saponozidele din *P. officinalis* :

48% reprezintă primulagenol A, 19% priverogenol A, 16% priverogenol A-16-monoacetat, 5% priverogenol B-monoacetat, pe cînd din sapogenolii conţinuţi de *P. elatior*, 89% reprezintă primulagenol A, 6% 28-dehidro-primulagenol A (= primulagenol D), 1% acid echinocistic.

Conţinutul în saponine creşte în rizomii acestor specii în primii patru ani dar, în general, se ajunge la concentraţia maximă după 2—3 ani. În timpul conservării, după cinci ani de păstrare, conţinutul în saponine poate să scadă sub 50%.

Alături de triterpenoide se mai găsesc, în compoziţia chimică a produsului, două heterozide, primverozida şi primulaverozida. Acestea dau, prin hidroliză, doi agliconi de natură aromatică şi o diholozidă specifică, primveroza (constituită din xiloză şi glucoză).



În cantitate mică se găseşte un ulei volatil (0,10—0,30%) care imprimă mirosul rădăcinii uscate şi în compoziţia căruia se găsesc cei doi esteri salicilici proveniţi prin hidroliza glicozidelor respective, în timpul uscării produsului. Produsul mai conţine amidon, enzime şi o substanţă iritantă.

Reacţii de identificare

1. Decoctul trebuie să dea, prin agitare, o spumă persistentă.

2. Extractul cloroformic tratat cu anhidridă acetică, la care se adaugă acid sulfuric concentrat trebuie să dea, la zona de contact, un inel roşu violaceu.

3. Secţiunile în *Primulae radix* nu trebuie să dea la umectare cu acid sulfuric concentrat o coloraţie roşie portocalie. Această reacţie diferenţiază produsul *Veratri radix*. Nu trebuie să apară de asemenea coloraţia brun închis sau neagră caracteristică pentru *Vincetoxici rhizoma*.

Indicele hemolitic al rădăcinilor de ciuboţica cucului este cuprins între 2300—3000.

Examen cromatografic — F.R. ed. a X-a şi generalităţi saponine.

Acţiune şi întrebuinţări. Datorită saponinelor, se foloseşte ca expectorant şi fluidifiant al secreţiilor bronşice. În cantitate mai mare este un emetic. Se administrează sub formă de infuzie şi decoct. La noi în ţară înlocuieşte produsul de import *Senegae radix*.

Extractul uscat, obţinut prin evaporarea produsului de epuizare cu apă alcalinizată, al rădăcinii de primulă, poartă denumirea de *Concentratum Primulae.*

Contribuţii importante la studiul compoziţiei rădăcinii de primula a adus, în ţara noastră, Lucia Grecu (Teză de doctorat, IMF, Cluj-Napoca, 1973).

10.1.2. Saponaria rubrae radix

Produsul este constituit din rădăcinile plantei *Saponaria officinalis* L. *(Caryophyllaceae)*, cunoscută sub denumirea populară de săpunăriţă sau ciuin.

Specia este răspîndită în Europa şi Asia şi creşte pe locuri nisipoase, de-a lungul pîraielor şi drumurilor, prin şanţuri, pe lîngă gardurile gospodăriilor, de la şes pînă la munte.

Saponaria offcinalis L. are un rizom gros, ramificat, cu numeroşi muguri din care se dezvoltă stoloni şi tulpini aeriene drepte, înalte de 30—70 cm. Frunzele sînt opuse, oval-lanceolate cu 3—5 nervuri. Florile alcătuite pe tipul 5 sînt alb-rozee, plăcut mirositoare şi grupate în cime terminale corimbiforme, mult ramificate. Caliciul este tubulos, iar corola liberă formată din 5 petale îngustate spre bază în „unghie", puternic lăţite spre margine, prezintă fiecare cîte 2 „unghuicule" a căror totalitate formează coronula. Cele 10 stamine sînt dispuse pe 2 verticile. Gineceul este bicarpelat, iar fructul o capsulă. Înfloreşte din iunie pînă în septembrie.

Obţinerea produsului. Recoltarea se face toamna pînă în noiembrie cînd conţinutul în saponine este cel mai ridicat. Mai tîrziu acesta poate să scadă la 50%. După scoaterea din pămînt, părţile noduroase ce conţin muguri, de la partea superioară a rizomului, se taie şi se reîngroapă pentru asigurarea reproducătorilor. Restul rădăcinilor se spală într-un curent rapid de apă, se svîntă, se taie în bucăţi de 5—10 cm şi se usucă în strat subţire, la soare sau în poduri bine aerisite.

Caractere macroscopice. Produsul este format din bucăţi cilindrice de rizomi, rădăcini şi stoloni, care se recunosc prin nodozităţile circulare, avînd doi muguri opuşi. Fragmentele de rădăcini şi rizomi sînt striate longitudinal, uneori cu sbîrcituri provenite din uscare şi au dimensiuni ce pot să atingă 3—20 cm lungime şi 6 mm grosime. La exterior au o coloraţie brun roşietică, de unde şi denumirea produsului.

La interior scoarţa de culoare albă se detaşează uşor de lemnul galben.

Produsul este prevăzut cu un miros slab, iar gustul este la început dulceag şi mucilaginos, apoi uşor amărui şi iritant. Pulberea mirosită sau inhalată produce strănut.

Caractere microscopice. Examinată la microscop, secţiunea transversală prezintă un suber de culoare brună sub care se găseşte un parenchim cortical, lipsit de amidon, dar bogat în druze mari de oxalat de calciu. Liberul este dispus radiar. Zona lemnoasă este formată dintr-un parenchim celulozic nesclerificat în care se găsesc dispuse dezordonat numeroase vase de lemn.

În structura stolonilor zona lemnoasă se caracterizează prin benzi alternative de parenchim lemnos sclerificat şi nesclerificat, iar în centru prin prezenţa măduvei.

Compoziţia chimică. În rădăcina de saponaria se găsesc 2—5% saponozide triterpenice, denumite global saporubină sau acid saporubinic. Prin hidroliza saponinelor se obţine un amestec de sapogenoli dintre care cel mai important se numeşte gipsogenol. Compuşii denumiţi saponozida A, B, C, D sînt glicozide ale gipsogenolului şi diferă, între ele, prin catena glucidică.

O altă saponozidă izolată din acest produs şi care a fost caracterizată, este saponarozida, xilozida acidului gipsogenic.

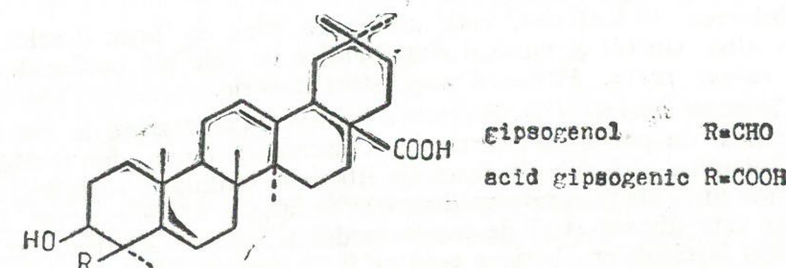


Fig. 368 — Structurile chimice ale gipsogenolului şi acidului gipsogenic

Partea aeriană a plantei conţine o C-flavonozidă numită saponarina sau vitexina, care este 8-C-glucozida apigenolului.

Mai conţine oze, gume şi lactozină, o holozidă care pune în libertate, prin hidroliză, galactoză, lipide (0,12%), ulei volatil (0,18%), substanţe minerale 6—8%.

Reacţii de identificare, dozare, vezi generalităţi.

Acţiune şi întrebuinţări. Produsul se foloseşte ca expectorant, diuretic, depurativ sub formă de decoct 1,5%. Înlocuieşte produsul *Senegae radix* iar în industria alimentară şi textilă se foloseşte pentru proprietăţile spumefiante şi detergente.

Bibliografie

1. GRIGORESCU EM., U. STĂNESCU — Farmacognozie vol. IV, IMF Iaşi, 1982.
2. CIULEI I., L. SOMMER, V. ISTUDOR — Farmacognozie vol. I, IMF Bucureşti, 1979 219.

10.1.3. Saponaria albae radix

Acest produs este alcătuit din rădăcinile şi rizoamele plantei *Gypsophila paniculata* L. *(Caryophyllaceae)*, denumită popular ipcărige, floarea miresii, ciuin alb.

Gypsophila paniculata L. este o plantă perenă, cu o tulpină puternic ramificată, de culoare albastră-verzuie, cu florile albe sau uşor rozee,

dispuse într-o inflorescenţă (panicul). Înfloreşte din iunie pînă în septembrie.

Obţinerea produsului. Recoltarea se face ca la saponaria roşie, însă datorită dimensiunilor voluminoase se taie şi se despică longitudinal sau în falii, apoi se usucă la soare sau artificial la 40—50 °C.

Caractere macroscopice. Produsul este format din bucăţi mari, cilindrice sau tăiate, uneori ramificate sau de forme neregulate. La noduri prezintă resturi de ramuri sau radicele. La exterior, fragmentele de produs sînt acoperite cu un suber prevăzut cu striuri longitudinale profunde şi unele transversale, mai puţin adînci.

Se prezintă în bucăţi de lungimi diferite iar grosimea poate să ajungă pînă la 4—5 cm sau chiar mai mult.

Culoarea, la exterior, este albicioasă pînă la brun deschis, iar la interior albă. Gustul şi mirosul sînt identice cu cele ale produsului *Saponariae rubrae radix*. Pulberea este sternutatorie.

Caractere microscopice. Secţiunea transversală prezintă la exterior un suber redus, un parenchim cortical, de asemenea redus, dar străbătut de liberul secundar alcătuit din fascicole liberiene ondulate, ascuţite la capăt şi separate între ele prin raze medulare ce se lărgesc către exterior. Lemnul secundar este divizat şi el de razele medulare, este nesclerificat şi dispus în dreptul fascicolelor liberiene ceea ce îi dă aspect radiar. În toate ţesuturile sînt prezente celule cu druze de oxalat de calciu.

Compoziţia chimică. Acest produs este mult mai bogat în saponine triterpenice decît celălalt sort. Conţinutul în saponine poate ajunge pînă la 15—20% şi chiar mai mult. Componentul principal este gipsofilasaponina, sau gipsozida care pune în libertate, prin hidroliză, gipsogenolul şi o parte glucidică formată din acid glucuronic, arabinoză, glucoză, galactoză, ramnoză, fucoză şi 3 molecule de xiloză.

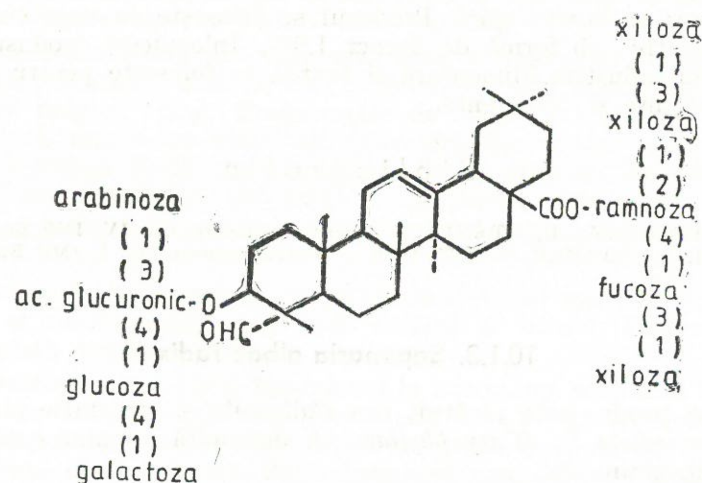
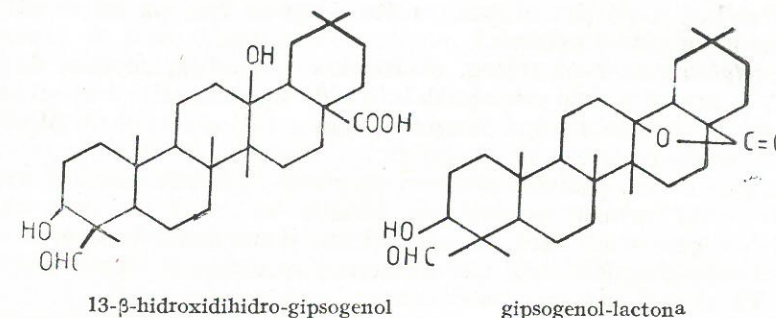


Fig. 369 — Gipsozida A

În urma unui studiu amănunţit, prin fracţionarea saponalbinei, cum mai este numit totalul saponinic din saponaria albă, s-a parvenit a se izola trei saponozide notate cu literele A, B şi C şi ai căror genoli sînt, respectiv, gipsogenolul, gipsogenol-lactona şi 13-β-hidroxi-dihidro-gipsogenolul.



13-β-hidroxidihidro-gipsogenol gipsogenol-lactona

Reacţii de identificare şi dozare vezi generalităţi.

Acţiune şi întrebuinţări. Saponariae albae radix prezintă, datorită conţinutului în saponine, aceeaşi acţiune ca *Saponariae rubrae radix*. Gipsozida, ca atare prelungeşte acţiunea narcoticelor ca şi efectul convulsivant al analepticelor.

Se foloseşte în cantitate mare în industria alimentară şi textilă pentru proprietăţile tensioactive, ca detergent, agent de spălare, agent de înmuiere. Reprezintă materia primă pentru obţinerea saponinei comerciale.

Bibliografie

1. RAFINSKI G., J. ALKIEWICZ — Herba Pol., 1974, 20 (1), 75.

10.1.4 Liquiritiae radix

Reprezintă rădăcinile şi stolonii decorticaţi sau nedecorticaţi ai plantei *Glycyrrhiza glabra* L. (*Leguminosae*), denumită popular lemn dulce.

Planta este originară din Europa centrală iar la noi în ţară creşte spontan în Dobrogea.

Glycyrrhiza glabra este o plantă erbacee, vivace cu rizom central gros din care se dezvoltă numeroşi stoloni orizontali subterani şi o rădăcină pivotantă. Porţiunile terminale ale stolonilor se continuă cu tulpini aeriene şi rădăcini. Acestea la rîndul lor emit alţi stoloni din care se vor dezvolta alte tulpini aeriene, astfel formîndu-se adevărate colonii. Tulpinile aeriene ce pot atinge pînă la 2 m înălţime, poartă frunze alterne, imparipenat-compuse cu 11—15 foliole eliptice, lipicioase din cauza numeroşilor peri glandulari dispuşi îndeosebi pe partea inferioară. Florile de tip papilonaceu au corola violetă şi sînt dispuse în raceme axilare. Fructul,

o păstaie dreaptă, turtită, glabră, coriace, de culoare cafenie, este indehiscent.

Produsul vegetal poate fi furnizat de mai multe varietăţi ale speciei, care prezintă anumite particularităţi.

Glycyrrhiza glabra var. glandulifera Walds. et Kit. prezintă tulpini pubescente cu flori violete şi fără stoloni. Se întîlneşte în regiunea centrală şi sudică a părţii europene a Rusiei şi în Europa orientală. Furnizează licviriţia „de Rusia".

G. glabra var. typica Reg. et Herd. este glabră, cu flori de culoare albastră şi are rădăcina principală lungă de aproximativ 1 m şi numeroşi stoloni ce pot atinge 1—5 m lungime. Planta trăieşte în jurul Mării Mediterane, furnizînd sortul „de Spania".

G. glabra var. pallida Boissier prezintă flori alb-rozee şi creşte în Asia, iar sortul furnizat este cel „de Siria".

A fost cunoscută încă din antichitate şi pomenită în operele sale de Galen. *Succus Liquiritiae* a fost prescris de Alexander Tralianus încă în secolul VI al erei noastre.

Obţinerea produsului. Se recoltează de la plante de 3—4 ani. Pentru aceasta, toamna sau primăvara, se sapă şanţuri sau gropi în jurul sistemului radicular al plantei pentru a-l scoate în întregime din pămînt. Se scutură de resturile de pămînt după care se taie coletul cu mugurii şi o parte din rădăcina principală ce se îngroapă pentru asigurarea reproducerii. Rădăcinile se lasă 2—3 ore în aer liber pentru a se ofili după care se scutură din nou şi se spală repede, într-un curent puternic de apă, pentru a evita dizolvarea principiilor active.

Părţile necorespunzătoare se taie dar nu se aruncă, ci se reîngroapă în pămînt; se lasă să se svînte de apă şi apoi toată cantitatea de rădăcini recoltată se strînge în grămezi care se acoperă cu paie sau stuf. Se lasă timp de 10—15 zile, interval în care are loc o fermentare prin care polizaharidele sînt hidrolizate iar culoarea se intensifică, căpătînd o nuanţă galbenă. După acest tratament se taie în bucăţi lungi de 20—25 cm sau în felii, se despică longitudinal dacă este cazul sau, în sfîrşit, se decortică pînă la stratul de culoare galbenă. Se supune apoi uscării la soare sau artificial la 35—40°C.

Caractere macroscopice. Produsul nedecorticat se prezintă sub forma unor bucăţi cilindrice, drepte sau uşor curbate, lungi de aproximativ 4—15 cm şi groase de 1,5 cm, cu suprafaţa externă brun cenuşie, străbătută de numeroase striuri longitudinale. Fragmentele sînt dure, compacte, iar fractura este fibroasă şi colorată în galben. La exterior culoarea este brun cenuşie.

Produsul nedecorticat mai poartă denumirea *Liquiritiae radix cruda, naturalae, non decorticata, non mundata*.

Rădăcina decorticată este constituită din fragmente lipsite de suber şi o parte din parenchimul cortical. Fragmentele sînt cilindrice, mult mai lungi ca cele nedecorticate, de 30—40 cm şi groase de 2—3 cm, colorate în galben citrin. Pe suprafaţa lor se observă adesea fibre desprinse în urma decorticării. Produsul provenit din stoloni prezintă dimensiuni mai reduse.

Licviriţia decorticată poartă denumirea de *Liuqiritiae radix mundata* sau chiar *bismundata*, cînd operaţia se efectuează de două ori. Mirosul

produsului este slab caracteristic iar gustul dulce la început devine apoi puţin amar şi iute.

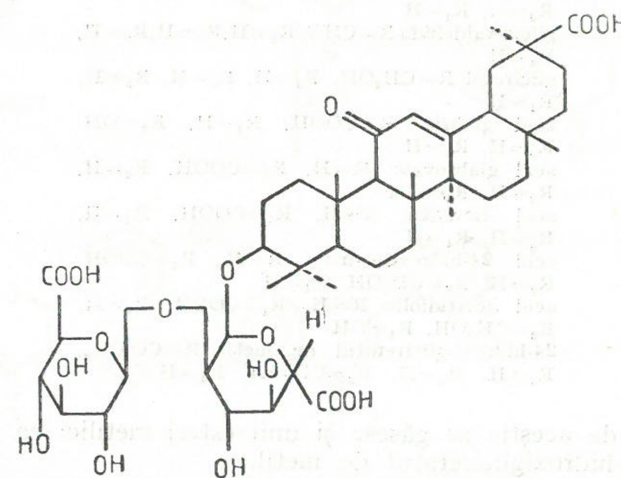
Caractere microscopice. Secţiunea transversală practicată în rădăcina de *Glycyrrhiza glabra* se caracterizează prin prezenţa numeroaselor fascicole libero-lemnoase cuneiforme, despărţite între ele prin largi raze medulare. Caracteristică este partea liberiană, a fascicolului libero-lemnos, alcătuită dintr-un liber filiform nesclerificat însoţit de o parte şi de alta de pachete de fibre liberiene sclerificate. Liberul nesclerificat, care la microscop se observă ca o masă compactă, puternic colorată în roşu de către carminul alaunat este alcătuit din celule de liber primar, comprimate şi strîns lipite între ele, din cauza dezvoltării pachetelor de fibre liberiene şi a razelor medulare. Datorită acestui aspect compact, caracteristic, liberul poartă în acest caz denumirea de cheratenchim.

În zona de lemn, se observă fascicole lemnoase cuneiforme, alcătuite din parenchim lemnos sclerificat şi în care sînt incluse vase mari de lemn. Fascicolele sînt despărţite, între ele, prin largi raze medulare alcătuite din parenchim lemnos nesclerificat.

Stolonii se deosebesc de rădăcinile propriu-zise prin prezenţa, în centrul secţiunii, a parenchimului medular.

Pulberea de culoare galben-deschisă examinată la microscop prezintă fragmente de vase, în formă de butoiaş, reticulate sau punctate. De asemenea se observă numeroase fibre însoţite de celule cu cristale prismatice de oxalat de calciu. În celulele parenchimului cortical sau cilindrului central sînt prezente numeroase druze de oxalat de calciu şi granule de amidon.

Compoziţia chimică. Produsul conţine între 2,3 şi 12% glicirizină sau acid glicirizinic, o saponină triterpenică glicozidată, care prin hidroliză pune în libertate agliconul, numit acid gliciretinic sau gliciretic (acid-β-hidroxi-11-oxo-12-oleanen-carboxilic) şi două molecule de acid glucuronic. Carboxilii liberi ai acidului glucuronic sînt saturaţi cu ioni de potasiu şi calciu.



glicirizina

Cu alte cuvinte, glicirizina este bisglucuronozida acidului gliciretinic sub formă de sare de potasiu şi calciu. În structura sa cele două molecule de acid glucuronic sînt legate (1—2) glicozidic de hidroxilul din poziţia 3.

Un element caracteristic pentru structura glicirizinei, a acidului gliciretinic mai bine zis, este prezenţa grupării cetonice din poziţia 11, aşa cum se întîlneşte la hormonii corticosteroizi. Acest element structural are profunde implicaţii farmacodinamice.

A fost identificat şi un derivat al acidului gliciretinic, numit acid glabric, şi care este acid 18-hidroxigliciretinic. În schimb, radicalul carboxil de la C_{30} poate să fie în stare redusă şi atunci rezultă aldehida şi alcoolul corespunzător, ambele existente în produs. Acidul glabrovaic este 3,21-dihidroxi-11-ceto-29-carboxil-oleanenul.

În totalitate, în *Liquiritiae radix*, au fost determinaţi cel puţin 22 compuşi cu structură triterpenică dintre care 18 posedă funcţie acidă, cum ar fi acidul licvoric, acidul licviritic, acidul 24-hidroxi-licviritic sau acidul licviridiolic.

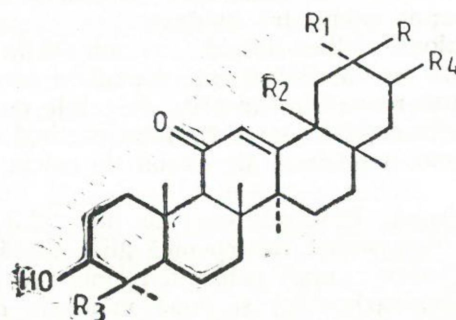


Fig. 370 — Structurile chimice ale agliconilor
acid gliciretinic R=COOH, R_1=H, R_2=H, R_3=H, R_4=H
gliciretaldehida R=CHO, R_1=H, R_2=H, R_3=H, R_4=H
gliciretol R=CH_2OH, R_1=H, R_2=H, R_3=H, R_4=H
acid glabric R=COOH, R_1=H, R_2=OH, R_3=H, R_4=H
acid glabrovaic R=H, R_1=COOH, R_2=H, R_3=H, R_4=OH
acid licviritic R=H, R_1=COOH, R_2=H, R_3=H, R_4=H
acid 24-hidroxilicviritic R=H, R_1=COOH, R_2=H, R_3=CH_2OH, R_4=H
acid licviridiolic R=H, R_1=COOH, R_2=H, R_3=CH_2OH, R_4=OH
24-hidroxi-gliciretatul de metil R=CO_2CH_3, R_1=H, R_2=H, R_3=CH_2OH, R_4=H

Alături de aceştia se găsesc şi unii esteri metilici ca licvoratul de metil sau 24-hidroxigliciretatul de metil.

Unele combinaţii sînt deposedate de funcţia cetonică din poziţia 11: acidul 11-desoxo-gliciretinic şi acidul 11-desoxo-24-hidroxi-gliciretinic.

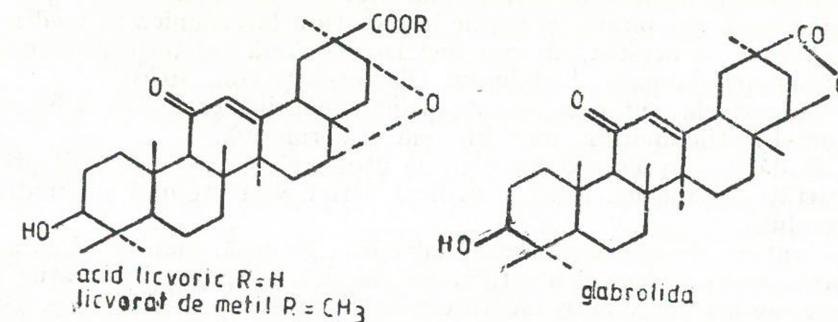


Fig. 371 — Structurile chimice ale acidului licvoric, licvoratului de metil şi glabrolidei

Interesante s-au dovedit şi combinaţiile lactonice denumite glabrolide. Coloraţia galbenă a rădăcinilor este dată de componentele flavonoidice. Au fost identificate două flavone, licviritozida şi după aceea neolicviritozida (V. I. Litvinenko, 1963). Alături de acestea se găsesc şi calconele corespunzătoare, izolicviritozida şi neoizolicviritozida.

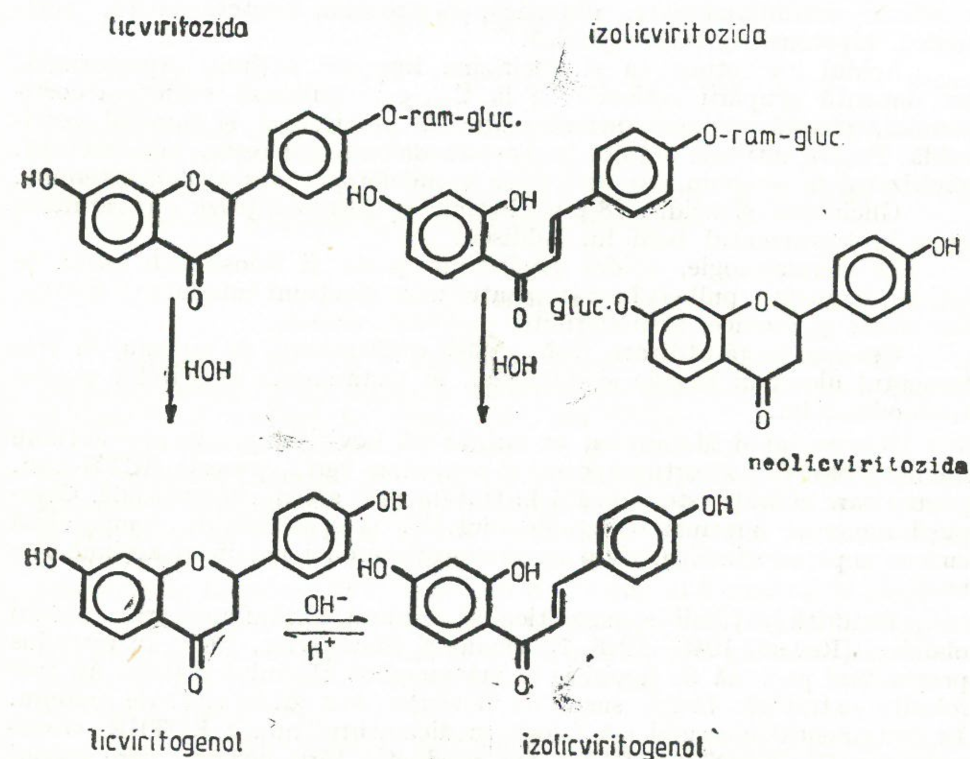


Fig. 372 — Relaţiile structurale dintre compuşii flavonici şi calconici

În mediu alcalin licviritigenolul trece în izolicviritigenol, prin deschiderea nucleului piranic şi revine la structura flavanonică în mediu acid.

Alături de acestea, au mai fost izolate două noi terpenilflavonoide; glabridina (izoflavonă) şi glabrolul (Tamotsu şi col., 1976).

Cumarinele sînt reprezentate prin licumarină care este o 6-acetil-5-hidroxi-4-metilcumarina, umbeliferonă şi herniarină.

Rădăcina de lemn dulce conţine fitosteroli dintre care unii prezintă proprietăţi oestrogene. S-au identificat astfel β-sitosterolul şi dihidrostigmasterolul.

Conţine, de asemenea, mai multe oze, glucoză, manitol şi zaharoză, pe baza cărora se face şi identificarea chimică folosind proprietăţile reducătoare ale acestora. S-au identificat apoi, substanţe rezinoase şi asparagină (2—4%), substanţe minerale (4—6%).

Reacţii de identificare. Pulberea de culoare galben-deschis, tratată cu acidul sulfuric concentrat, în timp se colorează în galben-oranj.

Analiza cromatografică pe strat subţire (E. Stahl): Silicagel G Merck acid (sol. 0,25% acid fosforic); sistem de solvenţi: 1) cloroform-metanol (95 : 5); 2) n-butanol-acid acetic-apă (7 : 1 : 2). Revelare: 1) UV (254 nm); 2) aldehidă anizică + acid sulfuric conc. acid β-gliciretinic $R = 0{,}20$—$0{,}30$, spot 1) întunecat, 2) albastru-violet.

Dozare după metoda prevăzută de FR ed. a X-a (pag. 592).

Acţiune şi întrebuinţări. Produsul posedă acţiune expectorantă, antispastică, antiinflamatoare, diuretică, oestrogenă, bacteriostatică, antitoxică, hipotensivă, antineoplazică.

Acidul gliciretinic ca şi glicirizina imprimă acţiune expectorantă, iar datorită grupării cetinoce de la C_{11}, care mimează structura cortizonului, posedă acţiune antiinflamatoare, cortizonică şi mineral corticoidă. Pentru ultimele acţiuni farmacodinamice se foloseşte, mai frecvent, glicirizatul de amoniu, cu activitate asemănătoare desoxicorticosteronei.

Glicirizina şi acidul 18-β-gliciretinic se întrebuinţează cu rezultate bune în tratamentul bolii lui Addison.

În dermatologie, acidul gliciretinic poate fi folosit sub formă de loţiuni, unguente, pulberi în tratamentul unor afecţiuni cutanate ca dermatite acute şi cronice, neurodermite, psoriazis, eczeme.

Cea mai largă utilizare, însă, a găsit-o glicirizatul de amoniu, în tratamentul ulcerului gastric şi duodenal, în tratamentul gastritelor şi gastroduodenitelor.

Revers, apoi Malhuysen au arătat că licviriţia prezintă o acţiune asemănătoare desoxicorticosteronei şi o acţiune certă, proprie ACTH-ului, pentru care calităţi este indicată în tratamentul artritei reumatoide. Compuşii flavonici imprimă o acţiune diuretică şi spasmolitică, comparabilă cu cea a papaverinei, în timp ce compuşii sterolici manifestă acţiune oestrogenă.

Datorită acţiunii spasmolitice şi acţiunii antiinflamatorii, medicii olandezi (Revers, 1946—1948, Nelemans şi Stamperius, 1949) au introdus preparatele pe bază de licviriţie în tratamentul ulcerului gastric. Au fost folosite extractele brute, sucul de licviriţie sau glicirizatul de amoniu. În tratamentul ulcerului s-a folosit medicamentul numit ROTER, corespunzător ULCEROTRATULUI din producţia ţării noastre, care iniţial conţinea şi extract de licvirţiia.

Ca expectorant intră în compoziţia speciilor pectorale şi a preparatului *Concentratum pectorale.* Pentru mascarea gustului unor preparate mai puţin agreabile se utilizează sub formă de pulbere: *Pulvis Liquiritiae* şi *Pulvis Liquiritiae compositus,* pulbere laxativ purgativă. Sub formă concisă intră în compoziţia ceaiului antireumatic şi ceaiului laxativ. Din aceste rădăcini se prepară *Succus Liquiritiae* utilizat ca excipient pilular.

Sub formă de sare sau ester acidul gliciretinic şi glicirizic maschează gustul amar al unor substanţe greu de administrat pe cale orală (alcaloizi, cloramfenicol etc.). În amestec cu aspirina, sucul de licviriţia prezintă acţiune antiinflamatorie, analgezică şi antipiretică. Glicirizatul de berberină îşi pierde gustul amar şi este folosit în tratamentul bolilor gastrointestinale pe fond alergic iar glicirizatul de piridoxină este mai activ ca piridoxina. În tratamentul gastritelor şi ulcerelor au mai fost folosiţi glicirizatul bazic de bismut sau de aluminiu (E. Bran, 1971).

Glicirizatul de amoniu a fost preparat în ţara noastră de Cionga şi Cucu (1952). Acesta mai este utilizat ca edulcorant în industria alimentară. Capacitatea de îndulcire este de 50 ori mai mare ca a zaharozei.

Doze: extractul fluid 2—5 g pe zi şi mai mult, extractul moale 0,2—1 g pe zi şi mai mult, extractul uscat 0,2—1 g pe zi şi mai mult.

Bibliografie

1. GRIGORESCU EM., CIULEI I., I. STĂNESCU — Index fitoterapeutic, Ed. Medicală, 1986.
2. HABIBULLAH C. M., VINAD CHANDRA, PADMANABHAN C., DUTHA R. — Indian Practitioner, 32 (2), 1979, 119.
3. RUSSO G. — Fitoterapia, vol. 38, (4), 1967, 98.
4. TAKINO Y., KOSHIOKA M., SHIO-KAWA M., IASHII Y., MARUYAMA S., HIGASHINO M., HAYASHI T. — Planta Med., 36 (1), 1979, 74.

10.1.5. Senegae radix

Reprezintă rizomul şi rădăcinile plantei *Polygala senega* L. *(Polygalaceae)*, originară din regiunile muntoase ale Americii de Nord, din SUA şi Canada. Se cultivă în multe state din SUA.

Caractere macroscopice. Produsul se prezintă sub forma unui rizom scurt, noduros, tuberizat prevăzut cu resturile tulpinilor aeriene şi muguri. Rizomul se continuă cu rădăcina principală, rasucită în jurul axei centrale şi prevăzută cu o creastă care se prelungeşte pe partea sa concavă pînă la vîrf. Partea convexă a rădăcinilor este străbătută de numeroase striuri transversale. Lungimea rădăcinilor este 8—12 cm, iar diametrul de 7—10 mm.

Culoarea la exterior, este galben-brună, iar fractura netedă. Regiunea corticală este albă, cornoasă, iar cea lemnoasă alb gălbuie. Mirosul este neplăcut, iritant, gustul mucilaginos, dulceag şi iritant. Pulberea este iritantă şi sialagogă.

Caractere microscopice. Secţiunea transversală practicată sub regiunea rizomatoasă prezintă o structură secundară normală. O secţiune făcută în regiunea crestei se caracterizează printr-o dezvoltare exagerată a li-

berului secundar și o dezvoltare redusă a parenchimului cortical. Cambiul dă naștere, în partea opusă crestei, unei zone numite sulc, caracterizată prin dezvoltarea mai multor sectoare de parenchim lemnos nesclerificat. Această structură poartă numele de „seminormală". Uneori în această zonă pot să apară fascicole libero-lemnoase mici, despărțite de raze medulare, alcătuind structura „anormală".

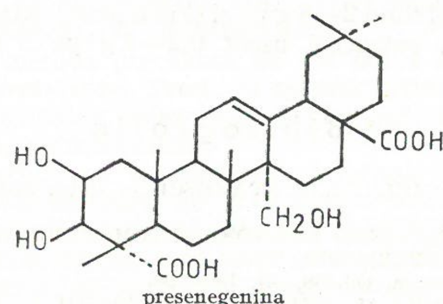
Celulele parenchimului cortical și al tuturor țesuturilor nu prezintă amidon sau oxalat de calciu după cum nu se constată prezența nici a fibrelor sau a celulelor pietroase.

Compoziția chimică. Produsul conține aproximativ 10% saponine triterpenice (amestec de glicozide și acizi triterpenici pentaciclici).

Din amestecul acesta, denumit inițial senegină, s-au separat patru saponozide diferite, seneginele I, II, III și IV.

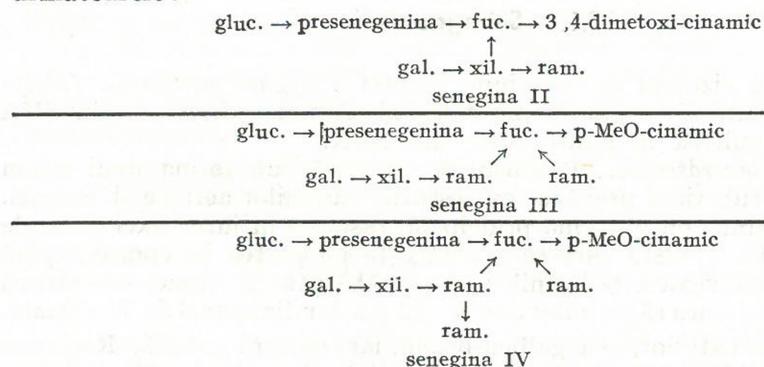
Prin hidroliză acidă seneginele pun în libertate un aglicon, senegenina și diferite oze plus acidul p-metoxi-cinamic.

Cercetări ulterioare au arătat că adevăratul aglicon al seneginelor este presenegenina stabilit prin hidroliză enzimatică cu ajutorul bacteriilor din sol.



presenegenina

Structurile catenelor glucidice ale seneginelor II, III și IV sînt următoarele:



gluc. = glucoză; fuc. = fructoză; ram. = ramnoză; xil. = xiloză; gal. = galactoză.

Alături de acești compuși produsul mai conține și alte glicozide acilate ale presenegeninei ca senegasaponinele A, B, C, D precum și acizi triterpenici ca acidul poligalic, acidul poligalacic, acidul quilaic și hidroxisenegenina, derivat al acidului poligalic.

De asemenea, rădăcina mai conține un ulei volatil constituit din salicilat de metil, valerianat de metil și acid salicilic, toți trei componenții provenind din descompunerea monotropitozidei (primverozida salicilatului de metil), α-spinasteril-glucozida și un poliol, poligalitolul.

Reacții de identificare și dozare (vezi generalități).

Acțiune și întrebuințări. Senegae radix se folosește sub formă de infuzii și decocții 5—10%, ca expectorant. Produsul are și proprietăți antiinflamatoare atribuite unui acid triterpenic izolat de curînd. La noi în țară a fost înlocuită cu *Saponariae radix* și *Primulae radix*.

Bibliografie

1. GRIGORESCU E., U. STĂNESCU — Farmacognozie, vol. IV, IMF Iași, 1982.

10.1.6 Hippocastani semen

Sînt semințele arborelui *Aesculus hippocastanum* L. *(Hippocastanaceae)*, cunoscut sub numele de castan sălbatic, castan porcesc.

Arbore înalt de 20—30 m, cu un ritidom solzos, de culoare brună, mult ramificat. Ramurile sale poartă muguri lipicioși, lucioși și frunze opuse, lung pețiolate, digitat-compuse din 4—7 foliole obovate, cu marginea inegal-crenat serată, lungi de circa 20 cm și late de 8—10 cm. Florile zigomorfe sînt reunite în panicule compuse, terminale, erecte. Fructul este o capsulă cărnoasă, sferică, verde, cu numeroși ghimpi, avînd diametrul de 4—6 cm, ce se deschide prin 3 valve. Conține 1—3 semințe.

Obținerea produsului. Semințele se recoltează în lunile septembrie—octombrie, pe măsură ce cad din pom. Uscarea se face pe cale naturală și durează circa trei săptămîni. Se pot usca și artificial începînd, mai întîi, cu o uscare la 40° și continuînd la 60°C.

Caractere macroscopice. Semințele au o formă mai mult sau mai puțin semisferică, bombate pe o parte și plate pe cealaltă. Uneori semințele sînt deformate prin comprimare în interiorul fructului. Sînt lucioase, netede, grele, dure și prezintă o pată albicioasă corespunzătoare micropilului. Diametrul este cuprins între 2—4 cm, culoarea este brun-roșcată la exterior, alb gălbuie sau alb verzuie la interior, nu prezintă miros iar gustul este amar și neplăcut.

Compoziția chimică. Produsul conține un complex de saponine triterpenice denumit escină. Mai tîrziu, această denumire a fost atribuită componentului saponinic principal, și care prin hidroliză acidă pune în libertate un aglicon, numit escigenină sau escigenol.

Cercetările ulterioare au arătat că adevăratul aglicon al escinei este protoescigenolul, care se obține numai printr-o hidroliză menajată.

Dacă hidroliza se efectuează prin fierbere îndelungată în mediu acid se obține escigenolul, iar la refluxare cu alcool clorhidric saponozida furnizează izoescigenol.

Astăzi se consideră că în compoziția escinei clasice sînt incluși șase diferiți escinoli, 30% aproximativ dintre aceștia constituind așa-numitul „component principal al escinei" (G. Wulff, R. Tschesche, 1969). El este

un glicozid ester al protoescigenolului în care glicozidarea se face cu acid glucuronic și glucoză, iar esterificarea cu acid acetic și tiglic.

Alături de componentul principal se găsesc doi izomeri, α- și β-escina, formă sub care se obține, cu cîțiva ani în urmă, escina purificată. Ceilalți trei componenți sînt criptoescinele, denumite astfel după aspectul reacțiilor pe cromatogramă.

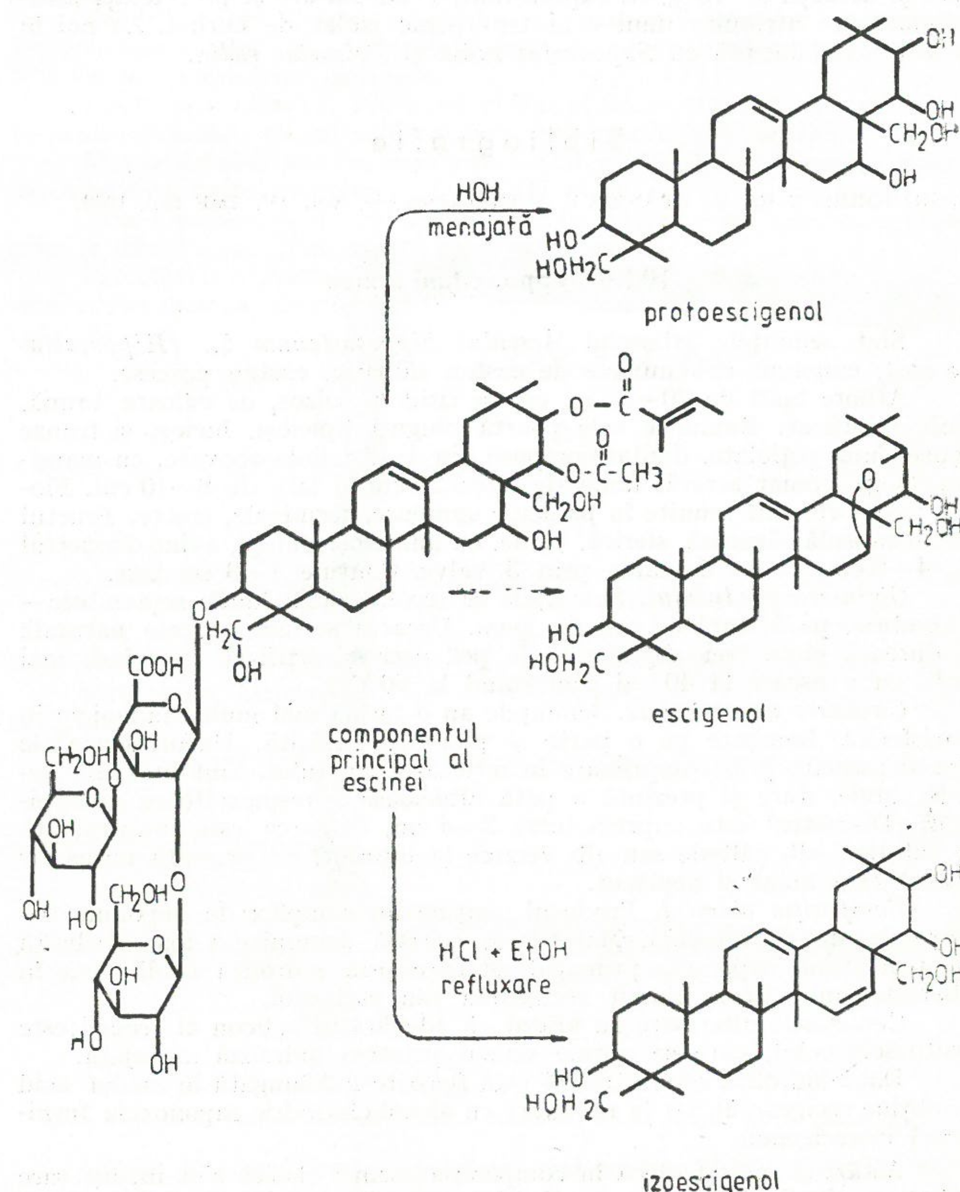


Fig. 373 — Compușii rezultați din componentul principal al escinei

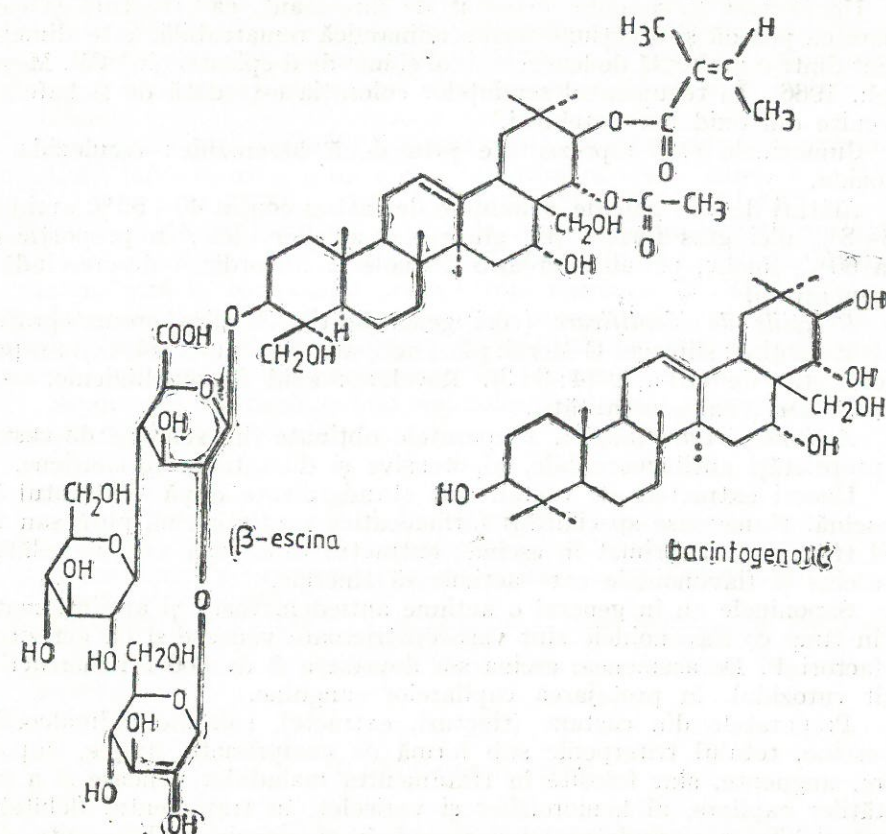


Fig. 374 — Structurile chimice ale β-escinei și barintogenolului C

Complexul de escine nu cuprinde însă numai glicozide ale protoescigenolului ci și ale altui aglicon, tot atît de important, denumit baringtogenol C. (Fig. 374).

Totalul saponinic poate să ajungă pînă la 10% din compoziția chimică a castanelor.

Ca produși de degradare sau poate ca intermediari în procesul de biosinteză, au fost identificați 21- și 28-α-metil-butiratul de protoescigenol, 21- sau 28-tiglinatul de protoescigenol și 28-(α-metil-β-acetil)-butiratul de protoescigenol.

Un alt grup de substanțe existente în semințele de castan și tot atît de importante, sînt flavonoidele. Au fost identificați circa 25 derivați flavonoidici, majoritatea glicozide ale cvercetolului și kempferolului. Glicozidarea se face, în special, în pozițiile 3 și 4'. Dintre acestea mai importante sînt: kemferol-3-arabinozida, kemferol-3-glucozido-xilozido-glucozida, cvercetol-3-xilozido-glucozida-3'-glucozida, cvercetol-3,3'-diglucozida, cvercetol-3,4'-diglucozida, cvercetol-3-ramnozida (cvercitrina), cvercetol-4'-glucozida (spireozida), kempferol-3-ramnozida.

Un derivat flavonoidic deosebit de interesant, ca structură și care se pare că posedă și o acțiune farmacodinamică remarcabilă, este dimerul format dintr-o moleculă de leucocianidol și una de d-epicatechină (W. Meyer și col., 1966). În tegumentul semințelor colorația este dată de flobafenele provenite din oxidarea catehinei.

Cumarinele sînt reprezentate prin două heterozide: esculozida și fraxozida.

Alături de alte glucide, semințele de castan conțin 40—50% amidon, și 6—8% ulei gras format din gliceridele acizilor oleic, în proporție de circa 60%, linolic, palmitic, stearic și linolenic (în ordinea descrescîndă a concentrației).

Reacțiile de identificare (vezi generalități). Analiza cromatografică pe strat subțire: silicagel G Merck plăci activate. Sistem de solvenți: n-propanol-acetat de etil-apă (4:3:3). Revelare: acid fosfomolibdenic.

Dozare (vezi generalități).

Acțiune și întrebuințări. Preparatele obținute din semințe de castan au proprietăți antihemoroidale, hipotensive și dilatatoare coronariene.

Uneori extractele de castan sînt standardizate după conținutul lor în escină. Numeroase specialități farmaceutice conțin escină pură sau totalul triterpenic exprimat în escină; extractul total însă conține alături de escine și flavonoidele care acționează sinergic.

Saponinele au în general o acțiune antiedematoasă și antiinflamatorie în timp ce flavonoidele sînt vasoconstrictoare venoase și cu activitate de factori P. De asemenea, escina s-a dovedit a fi de 600 ori mai activă decît rutozidul, în protejarea capilarelor sanguine.

Preparatele din castane (tincturi, extracte), soluțiile hidroalcoolice de escine, totalul triterpenic sub formă de comprimate, drajee, supozitoare, unguente, sînt folosite în tratamentul maladiilor venoase și a fragilităților capilare, al hemoroizilor și varicelor, în tratamentul flebitelor, tromboflebitelor, al sindromului Raynaud, în endoangioite obliterante, diateze hemoragice. Pentru aceleași afecțiuni escina pură este folosită și sub formă de soluții injectabile.

Se pare totuși că, atît escina pură cît și extractele totale de castane, nu manifestă nici un fel de activitate vasoprotectoare și antiedematoasă dacă sînt administrate per os, cu toate că există numeroase forme farmaceutice care se administrează pe această cale și, ca atare, și părerile sînt foarte împărțite. Din cercetările făcute rezultă că β-escina are o bună resorbție enterală.

Saponinele au proprietăți tensioactive, iar la escină aceasta se manifestă la nivelul capilarelor; capacitatea de umectare internă a pereților capilarelor este crescută, ceea ce provoacă o mai ușoară drenare a lichidului din țesuturi.

Edemul perivascular este absorbit datorită presiunii oncotice crescute din interiorul capilarului.

Datorită acțiunii antiedematoase și antiexudative escina este folosită în prevenirea inflamațiilor, în tratamentul tromboflebitei acute, contuzii, fracturi, traumatisme craniene, apoplexie, edem al ganglionilor spinali, în sindromul de coloană.

S-a constatat că administrarea intravenoasă a unui extract de castane produce o creștere considerabilă a rezistenței capilare, normalizarea

rezistenței eritocitice, precum și creșterea timpului de resorbție și a gradului antitrombinic protoplasmatic. Saponina pură însă, pusă în contact cu diverse țesuturi, determină intense fenomene iritative, ca inflamații, hemoragii, necroze și care se datoresc, în primul rînd, proprietăților sale hemolitice.

Extractele din semințe și escina intră în compoziția a numeroase specialități farmaceutice, printre care amintim ca foarte cunoscute, ESSAVEN, SUPPOSITOIRES MIDY, VENOSTASIN, VENOPLANT, VENOREPARIL, VENOTONIC, în care extractul de castane este asociat cu multe alte substanțe cu acțiune sinergică. Totalul triterpenic din semințele de castan intră în compoziția preparatului românesc VARITERP (unguent). În cosmetică, escina este folosită în creme, geluri și loțiuni în prevenirea și tratarea eritemelor solare, în tratamentul cuperozei și rozaceei, localizate pe față și ca coadjuvant în tratamentul celulitei.

Saponinele din castane mai sînt folosite pentru proprietățile lor spumefiante și emulgatoare.

Bibliografie

1. EISENBURGER R., HOFRICHTER G., LIEHN H. D., LUDWIG E. — Arzneim Forsch., 26, 1976, 821.
2. GRIGORESCU EM., CIULEI I., U. STĂNESCU — Index fitoterapeutic, Ed. Medicală, 1986.
3. NEMEȘ I., KEREKES M., FESZT T., HORVATH T. — Rev. Med. (Tg. Mureș), 24, 1978, 126.

10.1.7. **Equiseti herba**

Produsul este constituit din tulpinile sterile ale plantei *Equisetum arvense* L. *(Equisetaceae)*, cunoscută sub numele de coada calului.

Specia respectivă este foarte comună prin fînețele și luncile umede, pe rîpi și la marginea apelor, pe terenuri nisipoase și argiloase, de la cîmpie pînă în zona montană. Prezintă două feluri de tulpini: tulpini sporofile brune, ramificate și terminate prin spice sporangifere, ce apar primăvara aprilie—mai și tulpini sterile, asimilatoare, verzi, fistuloase, cu striuri adînci, ce apar vara.

Obținerea produsului. Recoltarea tulpinilor sterile se face la mijlocul verii, pe timp uscat și însorit. Uscarea se face la soare sau în încăperi încălzite artificial.

Caractere macroscopice. Tulpini cu noduri și întrenoduri, fistuloase cu suprafața aspră, străbătută de numeroase coaste longitudinale, profunde, în număr de 6 pînă la 20. La noduri sînt dispuse ramuri, în verticile, cu cîte 4 coaste. Frunzele din dreptul nodurilor sînt transformate în teci cilindrice divizate în numeroși dinți bruni cu marginea de culoare deschisă. Culoarea tulpinilor este verde cenușie, mirosul lipsește, iar gustul ușor acrișor.

Caractere microscopice. Secțiunea transversală privită la lupă are un aspect dantelat. Examinată la microscop prezintă la exterior o epidermă sub care, în dreptul coastelor, se găsesc fibre silicificate. Sub epidermă

se mai găsește țesutul palisadic iar în dreptul invaginațiilor se observă cavități aerifere, mari.

În zona medulară sînt dispuse lacune vasculare și fascicolele libero-lemnoase, așezate în cerc și mărginite la exterior de o endodermă. Centrul secțiunii este ocupat de o mare lacună.

Într-un preparat concis clarificat sau o pulbere, examinate la microscop, elementul distinctiv și specific este reprezentat de stomatele străbătute de numeroase striații radiare dispuse în jurul ostiolei.

Compoziția chimică. Produsul conține între 6 și 8% bioxid de siliciu, o saponină, ecvisetonina, care la hidroliză furnizează ecvisetogenină, fructoză și arabioză, saponină dotată cu un indice hemolitic foarte mic. Mai conține două flavone, izocvercitrozida și ecvizetina. Ecvisetina este 7-diglucozida-kempferolului.

S-a mai izolat un ulei volatil cu acțiune diuretică (L. Sommer, 1962), urme de alcaloizi (nicotină), dimetil-sulfonă, acizii aconitinic, malic, oxalic și rezine.

Acțiune și întrebuințări. Produsul se folosește sub formă de ceai pentru acțiunea diuretică, datorată sinergismului dintre acidul silicic, flavone, saponine și uleiuri volatile.

Cercetările efectuate pe animale pentru evidențierea acțiunii diuretice sînt contradictorii; în timp ce unii autori menționează că nu au obținut prin administrarea unor preparate de *Equisetum* o creștere a diurezei, alte colective susțin că aceasta ar crește cu 68%, la șobolani.

Dacă în ceea ce privește calitățile diuretice încă nu se poate spune ceva sigur, s-a demonstrat însă, că preparatele obținute din coada calului măresc rezistența țesutului conjuctiv, justificînd recomandarea lor în tratamentul bolilor reumatismale.

Astfel, sfera indicațiilor s-a deplasat astăzi pentru aceste preparate către bolile metabolice, printre care poliartritele cronice, artrozele și, de asemeni, edemele picioarelor atît de frecvente în climacterium.

Sub forma unor băi parțiale, pentru mîini, picioare sau șezut se prescriu preparate din *Equisetum* în tratamentul unor afecțiuni inflamatorii cronice ce însoțesc fracturile, degerăturile sau parametropatia spastică, la femei.

În tratamentul eczemelor și neurodermitelor se prescriu băi sau comprese cu *Equisetum*, datorită efectului favorabil exercitat asupra circulației locale.

În afara materialului vegetal uscat, se mai utilizează sucul obținut prin presarea plantei proaspete; acesta posedă acțiune hemostatică, fapt cunoscut încă din antichitate.

Interesant este faptul ,că „in vitro", sucul dovedește calități anticoagulante, pe cînd „in vivo" determină, invers, coagularea sîngelui.

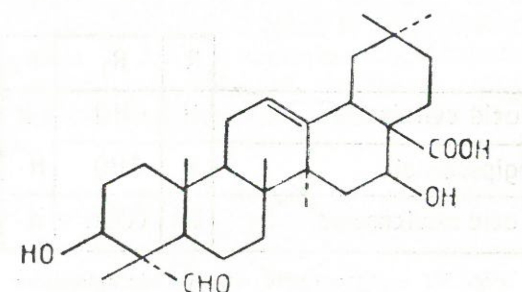
10.1.8. Quillajae cortex

Sînt scoarțele, parțial decorticate, ale unui arbore originar din Bolivia, Peru și Chile, *Quillaja saponaria* Mol. *(Rosaceae)*.

Se prezintă, de obicei, sub formă de plăci lungi pînă la 1 m și late de 10 cm, cînd sînt ușor curbate, dar pot fi și în fragmente mai mici, cînd sînt plate. Grosimea poate ajunge pînă la 10 mm.

Suprafața externă, aspră, este de culoare alb-gălbuie cu pete brune de suber, pe cînd cea internă este alb-roz cu numeroase puncte strălucitoare datorită cristalelor de oxalat de calciu. Fractura este fibroasă. Scoarța se clivează în foi paralele cu suprafața, din cauza straturilor interne formate din pachete de fibre liberiene. Gustul este acru, neplăcut, pe cînd mirosul lipsește la produsul întreg. În schimb, pulberea este foarte iritantă provocînd strănuturi repetate.

Compoziție chimică. Conține pînă la 10% saponine triterpenice, denumite altă dată cvilaiasaponină. Sînt glicozide ale acidului cvilaic. Mai conține o poliholozidă denumită lactozină.



acidul cvilaic

Întrebuințări. Datorită acțiunii iritante, revulsive, produsul este utilizat numai extern în tratamentul seboreei sub formă de loțiune. Produsul mai este folosit ca emulsionant în tehnica farmaceutică sub formă de tinctură ca spumant în pastele de dinți și detergent în industria textilă.

10.1.9. Herniariae herba

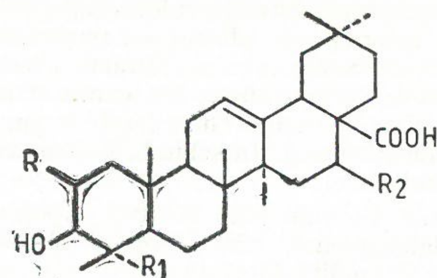
Reprezintă partea aeriană a speciei *Herniaria glabra* L. *(Caryophyllaceae)*, denumită popular feciorică sau săpunaș.

Plantă anuală, bienală sau perenă, răspîndită în Europa, Africa și Asia ce preferă terenuri nisipoase. Tulpinile culcate la pămînt dau aspectul unor tufe mici.

Baza tulpinii este de obicei lemnoasă din care se dezvoltă tulpini ramificate ce poartă frunze mici, opuse, întregi. Florile mici, de culoare galben verzuie, sînt asociate în glomerule care sînt plasate la axila frunzelor. Produsul se recoltează în timpul înfloririi.

Compoziția chimică. Conține circa 3% saponozide ai căror agliconi sînt constituiți din acidul cvilaic și gipsogenol, glicozidate cu ramnoză, galactoză și glucoză. Inițial amestecul de saponozide ale acidului cvilaic purtau denumirea de herniarină și erau socotite saponine neutre, spre deosebire de o saponină acidă denumită acid herniaric.

Glabrozidele A, B, C sînt glicozide ale aceluiași aglicon, acidul medicagenic, care se diferențiază prin numărul și felul ozelor din catena glucidică (W. G. Bucharov, I. L. Buchariva, 1974).



	R	R_1	R_2
acid cvilaic	H	CHO	OH
gipsogenol	H	CHO	H
acid madicagenic	OH	COOH	H

Fig. 375 — Structurile chimice ale agliconilor

Au mai fost puse în evidență flavonozide, sub formă de glicozide ale cvercetolului și izoramnetolului, care se găsesc în cantități de pînă la 1,3%.

Mai conține oxicumarine ca umbeliferonă și mai ales herniarozidă, precum și urme de ulei volatil.

Reacții de identificare, dozare (vezi generalități)

Întrebuințări. Produsul se utilizează pentru proprietățile sale diuretice, în tratamentul catarului cronic al vezicei, în nefrite, cistite și litiază. Denumirea speciei reflectă o veche utilizare populară conform căreia poate să contribuie la vindecarea herniei.

Alături de specia *H. glabra,* în aceleași scopuri, mai poate fi folosită și specia *H. hirsuta.*

10.1.10. **Hederae folium**

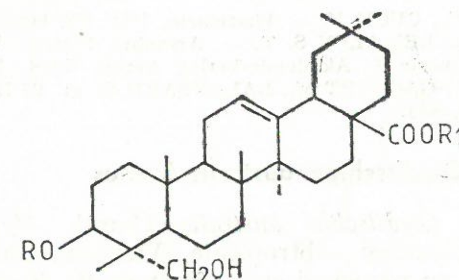
Sînt frunzele speciei *Hedera helix* L. *(Araliaceae),* denumită popular iederă.

Este o liană frecvent întîlnită în Europa prin păduri umbroase, pe stînci și ziduri umede. Tulpinile lignificate, viguroase, se fixează de arbori sau pereții caselor cu ajutorul unor rădăcini crampoane care se dezvoltă la nivelul nodurilor tulpinale. Frunzele alterne, lucioase sînt presistente circa 3 ani. Florile galben-verzui sînt grupate în mici umbele sferice. Fructele sînt bace, negre cu 4—5 semințe roze.

Caractere macroscopice. Sînt frunze coriace, glabre, pețiolate, dimorfe. Cele de pe ramurile bătrîne sînt palmat lobate cu 3—5 lobi triunghiulari și cordate la bază. Frunzele ramurilor fertile sînt oval-lanceolate. Limbul este lucios de culoare verde închisă pe fața superioară și mai deschis pe cea inferioară. Prin zdrobire degajă un miros puternic aromat. Gustul este amar.

Caratere microscopice. Secțiunea trasnversală prezintă un mezofil heterogen asimetric cu țesutul palisadic format din două rînduri de celule și un parenchim lacunar dezvoltat, în care se găsesc canale secretoare și druze de oxalat de calciu. Celulele epidermei superioare, acoperite de cuticulă, au pereții ușor ondulați. Epiderma inferioară are stomate însoțite de 4—5 celule. Nervura mediană este biconvexă ceea ce explică prezența a două fascicole libero-lemnoase suprapuse, însoțite de un periciclu sclerificat, discontinuu. În imediata apropiere a periciclului, spre exterior, se găsesc mai multe canale secretoare înconjurate de 5—7 celule secretoare. În celulele parenchimului din zona nervurii mediane se găsesc numeroase cristale de oxalat de calciu sub formă de druze.

Compoziția chimică. Frunzele conțin cca. 5% saponine triterpenice în care predomină hederasaponina C (pînă la 4%), alături de care se găsește și hederasaponina B. Ambele saponine sînt bisdesmenozide. Hederasaponina C (I. H. = 400) prin hidroliză alcalină se transformă în α-hederina, care ara ca aglicon hederagenina. Hederasaponina B prin hidroliză trece în β-hederină.



	R	R_1
hederasaponia C	arab-ram	gluc-gluc-ram
α-hederina	arab-ram	H
hederagenina	H	H

Fig. 376 — Structurile chimice ale hederasaponinei C, α-hederinei și hederageninei

Produsul mai conține flavonozide și acizi polifenolici. În unele varietăți de *H. helix,* originare din Egipt, a fost identificată emetina.

Acțiune și întrebuințări. Frunzele au acțiune expectorantă, antispastică, analgezică. Sub formă de infuzie și sirop se utilizează în tratamentul bronșitelor cronice și a tusei convulsive favorizînd prevenirea bronhospasmului acetilcolinic.

Extern infuzia este folosită ca topic în diverse ulcerații, iar sub formă de unguent sau extract în tratamentul celulitelor.

Fragmentele de tije au acțiune antispastică, secretolitică și ușor sedativă.

Timon-David și col. stabilește proprietățile fungicide ale complexului saponinic, hederasaponinei C și α-hederinei prin experimentări pe diferite sușe de ciuperci. Cea mai activă față de *Candida albicans* și trei sușe de dermatofite (in vitro și vivo) s-a dovedit a fi α-hederina. Aceasta are și efect antiedemic.

Recent a fost precizată acțiunea antibiotică asupra bacteriilor grampozitive.

În medicina populară din țară noastră *H. helix* mai este folosită ca antiinflamator, febrifug, antireumatic, pentru tratamentul migrenelor, ca antidiareic și analgezic în durerile de ficat și stomac.

Fructele, folosite ca purgativ, pot însă provoca accidente la copii.

Planta proaspătă, este un puternic iritant dermic. Sub formă de extract fluid intră în compoziția preparatului HEDERIL, recomandat în tratamentul local al celulitei.

Bibliografie

1. CIOACĂ C., MĂRGINEANU C., CUCU V. — Pharmazie, 1978, 33, 609–610.
2. MAHRAN G. H., HILAL S. H., LEL-ALFY S. T. — Arzneim. Forsch., 1975, 27, 127.
3. TEUSCHER E. — Pharmakognosie I, Akademie-Verlag Berlin, 1978, 186.
4. TIMON-DAVID P., JULIEN J., GASQUET M., BALANSARD G. et BERNARD P. — Ann. Pharm. Fr., 1980, 38, 545.

10.1.11. Gleditschiae australis fructus

Sînt fructele speciei *Gleditschia australis* Hemsl. *(Leguminosae)* răspîndită în regiunile tropicale și subtropicale (Vietnam, China etc.).

Specia este un arbore cu numeroși spini, înalt de 6—10 m. Frunzele sînt paripenat compuse cu 6—8 perechi de foliole oblic-lungi. Florile sînt dispuse în inflorescențe spiciforme sau panicule piramidale. Fructele sînt păstăi lungi de 10—12 cm, late de 1—2 cm, conțin 10—12 semințe.

Compoziție chimică. Fructele fără semințe conțin o saponină triterpenică în cantitate de 14%, cu I. H. = 35.000. Prin hidroliză totală se obține o sapogenină de tip β-amirinic.

Acțiune și întrebuințări. În medicina tradițională chineză și vietnameză fructele sînt utilizate pentru prepararea de extracte contra tusei. Semințele s-au dovedit eficiente în tratamentul dizenteriei, iar spinii în furunculoză.

În Vietnam fructele erau folosite pentru spălarea părului.

Bibliografie

1. CIULEI I. — Farmacia, 1966, 14(11),663.

10.1.12. Eryngii plani herba

Sînt părțile aeriene înflorite ale plantei *Eryngium planum* L. *(Umbelliferae)*, denumită popular scai vînăt sau spin vînăt.

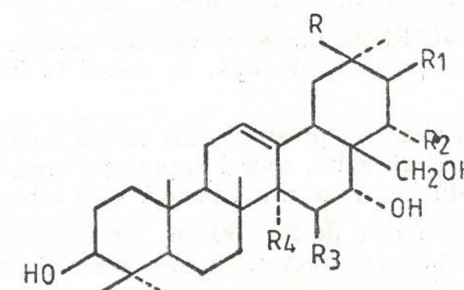
Planta perenă, răspîndită în Europa și Asia, se caracterizează prin tulpinile, ramurile și inflorescențele, colorate în albastru metalic. Această pigmentație este prezentă, în deosebi, în timpul înfloririi.

Frunzele sînt coriace, cu margini dințate, țepoase.

Florile, grupate în umbele, au un caliciu alcătuit din cinci piese terminate cu spini, cinci petale albăstrii rigide, cinci stamine și un ovar bicarpelat.

Obținerea produsului. Se recoltează numai somitățile, de unde se ramifică tulpinile și se usucă foarte repede datorită conținutului redus de apă. În timpul uscării, ca și în timpul conservării, produsul trebuie ferit de lumină deoarece se decolorează ușor.

Compoziția chimică. Produsul conține 2,5% saponozide, în partea aeriană; rădăcinile conțin o cantitate mai mare (Hiller și col., 1973). Saponina principală este sanicula-saponina B care prin hidroliză pune în libertate glucoză și saniculagenol A (diester al barigenolului A_1). Alături de acest aglicon au mai fost puși în evidență: eringiumgenol A (esterul acidului dimetil-acrilic cu barigenol A_1), eringiumgenol B (monoester al barigenolului A_1), eringiumgenol C (monoester al baringenolului R_1), eringiumgenol D (diester al baringenolului R_1), baringtogenol C, eringinol A.



	R	R1	R2	R3	R4
barigenol A1	CH3	H	H	OH	CH2OH
barintogenol C	CH3	OH	OH	H	CH3
eringinol A	CH2OH	OH	OH	H	CH3

Fig. 377 — Structurile chimice ale baringtogenolului C și eringinolului A

Prin cromatografia complexului saponinic pe KG, folosind ca sistem de solvenți triclormetan-metanol-apă (50 : 25 : 4) se obțin 4 spoturi (A—D), predominant fiind spotul B (R = 0,53). Se deduce că saponina B este esterul baringtogenolului cu un acid cu 7 atomi de carbon, glicozidată prin hidroxilul din poziția 3 cu β-D-glucopiranoza și acid β-D-glucuronopiranozic legate 1—2.

Acțiune și întrebuințări. Saponozidele imprimă produsului acțiune expectorantă, behică și depurativă. A fost introdus în terapeutică în anul

1933 de Pater Bela, pornind de la observaţia că în medicina empirică este folosit pentru tratarea tusei convulsive.

Astăzi s-a confirmat că acţiunea antitusivă se datoreşte complexului saponinic (Voigt şi col., 1985).

10.1.13. Ononidis radix

Sînt rădăcinile speciei *Ononis spinosa* L. *(Leguminosae)*, osul iepurelui, sudoarea (asudul) calului, dărmotin.

Este o plantă spinoasă cu tulpina înaltă de 30—70 cm, lignificată la bază, ramificată ce poartă frunze trifoliate. Florile de culoare roză, dispuse la baza frunzelor bracteiforme, sînt de tip papilionaceu. Fructul este o păstaie.

Este o specie eurasiatică comună prin fîneţe, păşuni aride, mărăcinişuri şi locuri nisipoase, de la cîmpie pînă în regiunea montană. Se admit şi rădăcinile speciei Ononis hircina Jacq., care se deosebeşte de prima prin absenţa spinilor tari, uneori aceştia fiind înlocuiţi de ţepi moi şi prin aspectul pubescent-glandulos al întregii plante.

Obţinerea produsului. Rădăcinile se recoltează toamna sau primăvara, se spală sub un curent puternic de apă, se usucă la 30—45°C, întregi sau tăiate.

Caractere macroscopice. Se prezintă sub forma unor rădăcini cilindrice, uşor comprimate şi răsucite, avînd suprafaţa brun-cenuşie, străbătută de striuri longitudinale. Fractura fibroasă este albicioasă.

Lungimea rădăcinilor este de 20—30 cm, iar grosimea de 0,5—1 cm diametru. Mirosul este slab, necaracteristic, iar gustul la început dulceag, devine amar şi astringent.

Caractere microscopice. Secţiunea transversală se caracterizează printr-o structură secundară cu numeroase fascicole libero-lemnoase înguste despărţite de largi raze medulare. Sînt prezente pachetele de fibre sclerificate, în regiunea lemnoasă şi liberiană, în jurul fascicolelor. Predomină zona lemnoasă, parenchimul cortical şi liberian ocupînd circa 1/6 din diametrul secţiunii. Oxalatul de calciu se găseşte îndeosebi în parenchimul lemnos celulozic.

Compoziţia chimică. Conţine substanţe triterpenice, dar numai tetraciclice, ciclul C fiind deschis şi anume α- şi β-onocerina (onokol). Mai conţine o izoflavonozidă, ononina, care este 7-glucozida-formononetinei, precum şi onospina, glicozida unei fenil-benzil-cetone substituite, ononetina.

Acţiune şi utilizări terapeutice. Extractele obţinute din *Ononidis radix* prezintă o evidentă acţiune diuretică. Favorizează eliminarea calculilor renali şi înlesneşte eliminarea clorurilor.

Intră în compoziţia ceaiului diuretic 2.

Constantinescu, Cristea şi colab. (1963) au dovedit experimental acţiunea diuretică similară a extractelor obţinute din rădăcinile speciilor *Ononis hircina* şi *Ononis spinosa*.

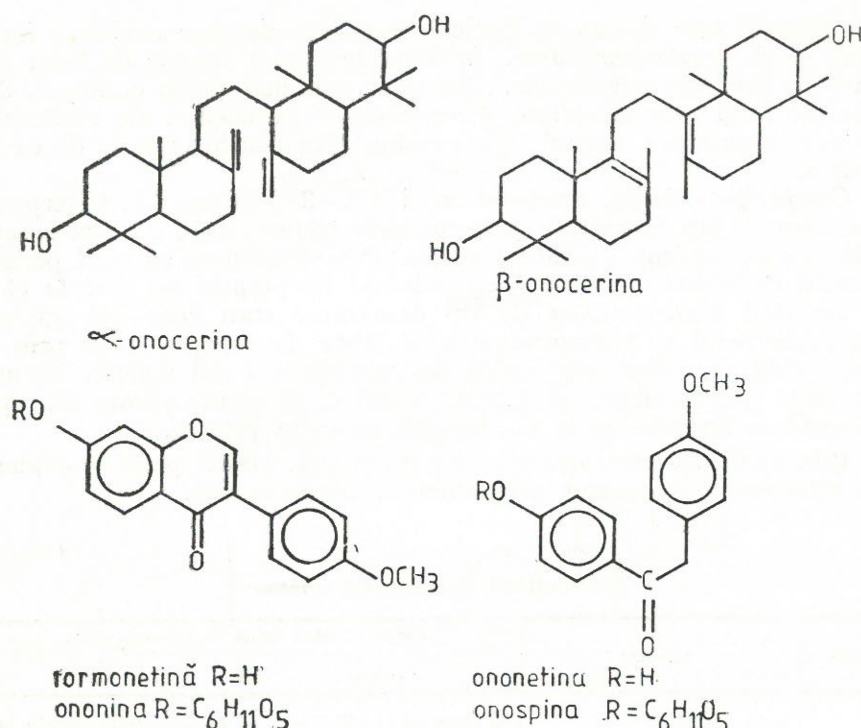


Fig. 378 — Structurile compuşilor din *Ononidis radix*

10.1.14. Ginseng radix

Sînt rădăcinile speciei *Panax ginseng* C. A. Meyer *(Araliaceae)* ce creşte spontan şi se cultivă în China, Coreea, Nepal şi Japonia. În acelaşi scop sînt utilizate şi rădăcinile de *P. pseudoginseng*, *P. japonicum*, *P. repens* Maxim. din Extremul Orient şi *P. quinquefolium* răspîndită în America de Nord şi Canada.

P. ginseng este o plantă ierbacee cu rădăcini de maximum 20—30 cm lungime. Frunzele palmate sînt constituite din 5 foliole. Florile albicioase sînt dispuse în umbele, iar fructele sînt bace roşii.

Cultivarea plantei este anevoioasă; în cultură, rădăcinile în greutate de 60—100 g, considerate ca active, se obţin în cel mai bun caz după 7 ani, în timp ce plantele din flora spontană ajung la greutatea menţionată după mult mai mult timp.

Caractere macroscopice. Fragmentele sînt fusiforme sau cilindrice, simple sau ramificate (bifurcate) cu suprafaţa de culoare albă-gălbuie, străbătută de striuri longitudinale. Fractura este netedă, de culoare albă. Mirosul este aromat, iar gustul dulce, uşor acrişor şi aromat. Forma acestor rădăcini, ca şi a celor de mandragora se aseamănă uneori cu cea de om, de unde şi denumirea de rădăcina vieţii.

Caractere microscopice. Secţiunea transversală prezintă la exterior un suber redus urmat de un parenchim cortical prevăzut cu canale secre-

toare. Liberul este dispus în fascicole separate de raze medulare largi; conţine şi el canale secretoare. În zona lemnoasă, vasele de lemn sînt dispuse în fascicole cuneiforme, mai mult sau mai puţin ondulate, despărţite de largi raze medulare. În celulele de parenchim ale rădăcinilor se găsesc numeroase granule de amidon. Nu conţin cristale de oxalat de calciu.

Compoziţie chimică. Produsul conţine 2—3% saponozide triterpenice majoritatea de tip damaranic (triterpenoide tetraciclice); o singură saponozidă are ca aglicon acidul oleanolic. Prin degradare cu acid periodic şi urmată de hidroliză alcalină cu hidroxid de potasiu s-a stabilit că la baza formării ginsenozidelor de tip damaranic stau doar doi agliconi: protopanaxadiolul şi protopanaxatriolul. Este de menţionat că prin hidroliza acidă a acestor saponozide nu se obţin cei doi agliconi naturali ci artefacte (panaxadiolul şi panaxatriolul) în structura cărora din ciclizarea catenei laterale de la C_{17} rezultă un ciclu piranic.

Prin analiză cromatografică Shibata şi col., (1962) pune în evidenţă nouă ginsenozide care sînt preponderent bisdesmozide.

TABELUL 83

Ginesnozidele din ginsengul coreean

Denumirea	Agliconul	Partea glucidică legată de hidroxilii de la	
		C_3 sau C_6	C_{20}
Ro	acid oleanolic	D-glucozil (1—2) glucuronozid	D-gluc. (esterificată la COOH)
Rb_1	protopanaxadiol	D-gluc.-β(1—2) D-gluc.	D-gluc.-β(1—6) D-gluc.
Rb_2	protopanaxadiol	D-gluc.-β(1—2) D-gluc.	L-arab.-piranozida)1—6) D-gluc.
Rc	protopanaxadiol	D-gluc.-β(1—2) D-gluc.	L-arab.-furanoză (1—6) D-gluc.
Rd	protopanaxadiol	D-gluc.-β(1—2) D-gluc.	D-gluc.
Re	protopanaxatriol	L-ram.-(1—2) D-gluc.	D-gluc.
Rf	protopanaxatriol	D-gluc.-β(1—3) D-gluc.	D-gluc.
Rg_1	protopanaxatriol	D-gluc.	D-gluc.
Rg_2	protopanaxatriol	L-ram. (1—2) D-gluc.	D-gluc.

Produsul mai conţine ulei volatil (urme), β-sitosterol liber şi glicozidat, vitamina B_1 şi B_2, acid pantotenic, acid nicotinic, zaharoză, levuloză, mucilagii, umbeliferonă, rezine, substanţe anorganice.

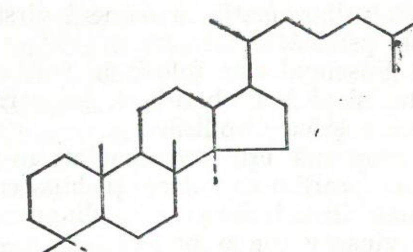
Acţiune şi întrebuinţări. În medicina tradiţională a ţărilor de origine, produsul se bucură de o mare reputaţie, fiind considerat un panaceu universal. Se utilizează ca sedativ, stimulent, cardiotonic, afrodisiac, în debilitate, anemie, oboseală a membrelor, somnolenţă, slăbirea memoriei, nevroze, malnutriţie.

De remarcat este că spre deosebire de saponine, în general, ginsenozidele au o toxicitate redusă şi o tolerabilitate ridicată.

În urma a numeroase cercetări făcute acţiunea farmacodinamică a ginsengului poate fi grupată astfel:

— o acţiune stimulentă şi tonicizantă a sistemului neuro-endocrin;

— o acţiune metabolică foarte complexă.



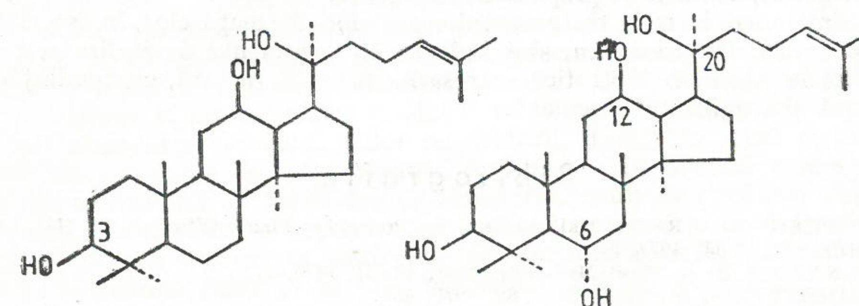


Fig. 379 — Structurile chimice ale nucleului damaranic, protopanaxadiolului şi protopanaxatriolului

Acţiunea stimulatoare asupra SNC are loc atît la nivel centroencefalic, cît şi la nivel cortical. Unii autori susţin că nu este vorba de acţiune specifică asupra SNC ci de un reflex al unei acţiuni psihofarmacologie specifice. Produsul ameliorează nu numai procesele de stimulare corticală (care stau la baza reflexelor condiţionate) ci şi procesele de inhibiţie ale activităţii corticale.

Experimental s-a demonstrat efectul antistress a unor saponozide din ginseng prin intervenţia la nivelul hipotalamusului, hipofizei şi suprarenalelor, conducînd la diminuarea scăderii lipidelor şi acidului ascorbic în suprarenale.

În sfera endocrino-sexuală s-au semnalat efectele gonadotropice la bărbaţi şi fertilizant la femei.

Produsul reglează metabolismul glucidic fiind un hipoglicemiant atît în stare normală cît şi de glicemie. În ceea ce priveşte metabolismul proteic ginsengul s-a dovedit a avea un efect stimulator. S-a mai stabilit efectul hipocolesterolemiant şi acţiunea vasodilatatoare.

În concluzie produsul acţionează asupra organismului astfel:

— măreşte capacitatea de lucru fizic şi efort intelectual;

— măreşte capacitatea de apărare a organismului prin administrare timp îndelungat;

— ca reechilibrant psihosomatic la oameni vîrstnici în momente de slăbire fizică și depresie psihică.

În țările asiatice ginsengul este folosit în tratamentul senilității, al nevrozelor, surmenajului și al bolii beri-beri, împotriva răcelii și al tulburărilor digestive precum și ca afrodisiac.

În terapeutica europeană este recomandat, în general, pentru proprietățile sale stomahice, cardio-vasculare și hipotensive.

Tratamentul constă în administrarea, dimineața și seara, a unei capsule cu extract de ginseng, pe o perioadă de 1—4 săptămîni, apoi o capsulă dimineața, ca doză de întreținere, timp de mai multe luni.

În ultimul timp extractul de ginseng și ginsenozidele sînt folosite tot mai mult în farmacie și cosmetică sub formă de unguente, loțiuni, creme, geluri, emulsii și preparate detergente.

Sînt preconizate în tratamentul eczemelor, dermatozelor, în escoriații, răni și arsuri. De asemenea, sînt indicate în tegumente devitalizate, relaxate, piele atonică, distrofică, stresată, înroșită, iritată, cu tendință la cuperoză și fragilitate vasculară.

Bibliografie

1. PROSPERIO G. — Revista Italiană Essente—Profumi — Piante Officinali, 58 (11), 1976, 570, 629, 59 (1) 1977, 2.
2. PLEINARD J. F. — Plant Med. Phytother, 13 (1), 1979, 4.
3. SCHIMERT G. — Fortschr. Med., 88, 1976, 491.

10.1.15. Violae tricoloris herba, Jaceae herba

Sînt vîrfurile înflorite ale speciei *Viola tricolor* L. și a altor specii de *Viola (Violaceae)*, denumite popular trei frați pătați.

Specie eurasiatică, ce s-a răspîndit în toate continentele. Crește la noi la margini de păduri, pe locuri stîncoase, urcînd pînă în etajul subalpin.

Plantă anuală, înaltă pînă la 40 cm, cu frunze purtate de un pețiol; florile se formează la axilele frunzelor superioare. Fructul este o capsulă care se desface la maturitate în trei valve.

Produsul vegetal se poate recolta și de la *V. arvensis* Mun., precum și de la alte specii indigene înrudite, ca: *V. bielziana* Schur., *V. kitaibeliana* Rocm. *et* Schult., *V. saxotilis* Schur.

Obținerea produsului. Se cosește partea aeriană înflorită. Se usucă la temperatura de 50°C.

Caractere macroscopice. Tulpini fistuloase, acoperite cu peri scurți, care poartă frunzele lungi de 1—5 cm, late de 5—20 mm, de forme variate, după poziția pe tulpină. Cele inferioare sînt lung pețiolate, cu limbul ovat-triunghiular, frunzele mijlocii sînt ovat-lanceolate cu pețiolul mai scurt decît limbul, iar frunzele superioare sînt alungit lanceolate și au pețiolul foarte scurt. La baza frunzelor se găsesc stipele penat partite, lungi pînă la 3 cm, cu lobul terminal mare. Florile sînt purtate de pedunculi lungi de 3—12 cm, cu două bracteole membranoase și au lungimea de 1,5—2 cm. Sînt formate din 5 sepale prevăzute cu cîte un apendice lung, o corolă cu 5 petale, dintre care cea inferioară este galbenă, cu 5—7 dungi de culoare închisă, pe margini violetă, cu un pinten albastru; cele 2 petale superioare sînt violete, galbene sau albe, iar petalele laterale (2) sînt galbene sau albastre. Androceul este format din 5 stamine, ovarul este superior, alcătuit din 3 carpele.

Produsul este lipsit de miros și cu gust slab, dulceag. Nu trebuie să conțină frunze îngălbenite și resturi de rădăcini.

Compoziția chimică. Conține 4 saponine triterpenice care alături de 5 flavonozide contribuie la imprimarea acțiunii farmacodinamice. Dintre flavonozide au fost determinate violacvercitrina, identică cu rutozidul și care poate să ajungă pînă la 20% din produsul uscat. Culoarea albastră violet este dată de violanină care prin hidroliză pune în libertate două molecule de glucoză, una de ramnoză și esterul p-cumaric al delfinidolului.

Mai de curînd au fost identificate violantina care este 6,8-C-diglucozil-apigenolul, vincenina cu structura 2- sau 6-C-glucozil-8-C-ramnozil-apigenolul, vitexina și izovitexina, orientina și izoorientina. Mai conțin carotinoide ca violaxantina, zeaxantina, precum și o glicozidă a salicilatului de metil. A mai fost semnalat și un alcaloid denumit violină.

Acțiune și întrebuințări. Produsul se folosește ca diuretic, depurativ și în tratamentul catarului căilor respiratorii, însoțit de febră și tuse uscată, de asemenea ca expectorant. Acțiunea expectorantă este similară cu cea a rădăcinii de *Ipeca* dar de intensitate mult mai redusă. Pentru a declanșa, în schimb, o acțiune emetică este necesară o doză foarte ridicată. Mai este utilizat ca antireumatic, antitahicardic și în tratamentul unor dermatoze chiar și în cele de natură TBC.

Intră în compoziția ceaiului depurativ și a ceaiului pectoral nr. 2.

10.1.16. Calendulae flos

Sînt florile cu sau fără receptacul al speciei *Calendula officinalis* L. *(Compositae)*, gălbenele.

C. officinalis este o plantă ornamentală, cu cerințe ecologice reduse, larg cultivată în parcuri, spații verzi, grădini din întreaga Europă.

Este o specie anuală, mai rar bianuală, cu o rădăcină pivotantă din care se dezvoltă o tulpină înaltă pînă la 80 cm, bogat ramificată. Frunzele alterne, lanceolate, sesile sînt glabre. Florile galbene sînt grupate în antodii terminale. Fructele achene curbate au suprafața prevăzută cu țepi mici.

Obținerea produsului. Florile se recoltează în tot timpul verii, cînd sînt complet dezvoltate. Se usucă pe cale naturală în strat subțire la umbră.

Caractere macroscopice. Produsul poate fi format din inflorescențe-antodii înconjurate de bractee și fără peduncul *(Calendulae cum receptaculis flores)* sau numai din flori ligulate *(Calendulae sine receptaculis f lores)*.

Antodiile dispuse terminal prezintă pe margini flori ligulate (15—40 su 60—500 la soiurile involute, „bătute"), iar în centru sînt situate flouae tubuloase.

ril Florile ligulate (ligula prevăzută cu 4 nervuri), detașate de capitul o corolă tubuloasă la bază terminată cu o ligulă tridințată. Diametrul aurolei este de 3—4 cm, iar culoarea galben portocalie. Mirosul este aro-coat, gustul amărui sărat.

Compoziţie chimică. Conţine saponozide triterpenice derivate ale acidului glucuronil oleanic, carotinoide (licopina, neolicopina A, α şi β-caroten, luteina, rubixantina, xantofila, violaxantina, flavoxantina, crizantemaxantina), flavonozide ale ramnetolului, de tip narcisina, compuşi poliinici, ulei volatil 0,02%, rezine, substanţe amare, esteri ai colesterolului cu acizi graşi (lauric, miristic, palmitic, margaric), acid malic, mucilagii, substanţe proteice, vitamina C, substanţe anorganice.

Acţiune şi întrebuinţări. Produsul are acţiune emenagogă, coleretică, cicatrizantă, antiinflamatoare, fiind utilizată în tratamentul dismenoreelor şi al tulburărilor menstruale. Acţiunea emenagogă se manifestă îndeosebi la femeile anemice. Ca topic, un preparat de calendula dă bune rezultate în tratamentul plăgilor diferite, rănilor, degerăturilor, arsurilor, cînd acţionează, probabil, mai mult ca cicatrizant şi antiinflamator.

Un extract hidroalcoolic de *Calendula* posedă activitate depresivă a SNC la pisică, cobai şi şobolan, şi hipotensivă la şoarece şi şobolan. La cîini extractul determină acţiune coleretică. În schimb, fracţiunea liposolubilă exercită acţiune estrogenă la şoarece.

Acţiunea antibacteriană şi antifungică este dată atît de extractele apoase cît şi alcoolice, dar mai ales de uleiul volatil. Lactonele din uleiul volatil sînt citotoxice faţă de leucocite. Dimpotrivă, alantolactona din uleiul volatil are proprietăţi alergizante.

Proprietăţile calmante şi antiinflamatoare sînt astăzi atribuite şi prezenţei manganului şi carotenoidelor din compoziţia chimică a produsului. De curînd au fost demonstrate farmacodinamic proprietăţile antiedematoase şi antihiperemiante. În experiment pe animale, fracţiunea saponozidică din florile de gălbenele s-a dovedit a avea o acţiune hipolipemiantă.

Experimentări efectuate cu extracte din rădăcini de gălbenele au pus în evidenţă proprietăţi antiblastice şi spermicide, iar calendulozida B bine tolerată de şobolani are o certă acţiune antiinflamatoare.

Bibliografie

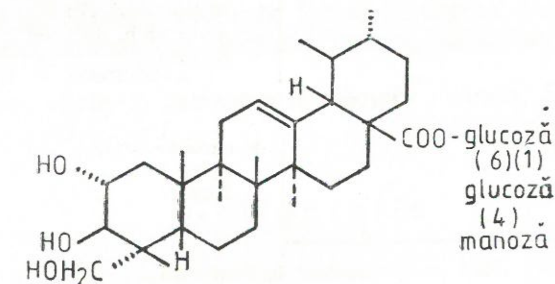
1. JERNAS B. — Herba Polonica, 27 (1), 1981, 39.
2. WOJCICKI J., SAMOCHOWIEC L. — Herba Polonica, 26 (4), 1980, 233.
3. BANASZKIEWICZ W., KOWALSKA M. — Chem. Abs., 61, 2364h.
4. YATSINO A. I., BELOVA L. F. — Farmakol. i Toxikol., 41 (5), 1978, 556.
5. RÁCZ-KOTILLA E., PETER M. — Rev. Med. (Tg. Mureş), 1, 1977.

10.1.17. Centellae herba

Este produsul format din partea aeriană a speciei *Centella asiatica*, sin. *Hydrocotyle asiatica* Urban *(Umbelifereae)*, originară din regiunile tropicale (Madagascar, India, Malaezia, Indonezia, Vietnam).

Centella asiatica este o plantă erbacee, perenă, înaltă de 10—15 cm, cu stoloni lungi, subţiri din care se desprind frunze mici, lung peţiolate. Frunzele au limbul rotund cordat cu marginea dinţată, de 2—3 cm în diametru, cu nervaţia palmată. Florile dispuse în umbele sînt de culoare albicioasă. Fructele discoide sînt aplatizate.

Compoziţie chimică. Conţine substanţe triterpenice pentaciclice cum sînt asiaticozida, madecasozida, acidul asiatic, acidul madecasic. Principiul activ al acestei plante este asiaticozida care are ca aglicon acidul



asiaticozida

asiatic, acid triterpenic din seria α-amirenolului al cărui carboxil esterifică, o moleculă de glucoză legată glicozidic de o moleculă de glucoză şi una de mnoză. Planta mai conţine alcaloizi, β-sitosterol, tanin, glucide, aminoacizi, lipide şi substanţe anorganice.

Dintr-o varietate a aceleiaşi specii ce creşte în India au fost izolate două saponine triterpenice denumite brahmozida şi brahminozida, care au ca aglicon acidul brahmic, iar ca parte glucidică tri- sau tetroze. Aceste saponine au acţiune sedativă.

Pentru obţinerea asiaticozidei şi a acizilor triterpenici produsul vegetal se extrage cu o soluţie hidroalcoolică. Redăm mai jos schematic metoda folosită de Castellani şi col. (1981) (pag. 684).

Acţiune şi întrebuinţări. Această plantă este folosită de mult timp în medicina tradiţională a ţăranilor de origine asiatică în tratamentul rănilor şi afecţiuni cronice ale pielei. În farmacopeea chineză şi indiană *C. asiatica* este înscrisă sub denumirea de *Hydrocotyle asiatica* folosită în tratamentul eczemelor şi a unor plăgi inestetice ale dermei, datorită acţiunii sale cicatrizante.

Boiteau şi col. (1956) au stabilit experimental proprietăţile cicatrizante ale asiaticozidei în tratamentul ulceraţiilor de natură circulatorie la membrele inferioare, a lupusului vulgar, a plăgilor rebele de natură tuberculoasă şi leproasă.

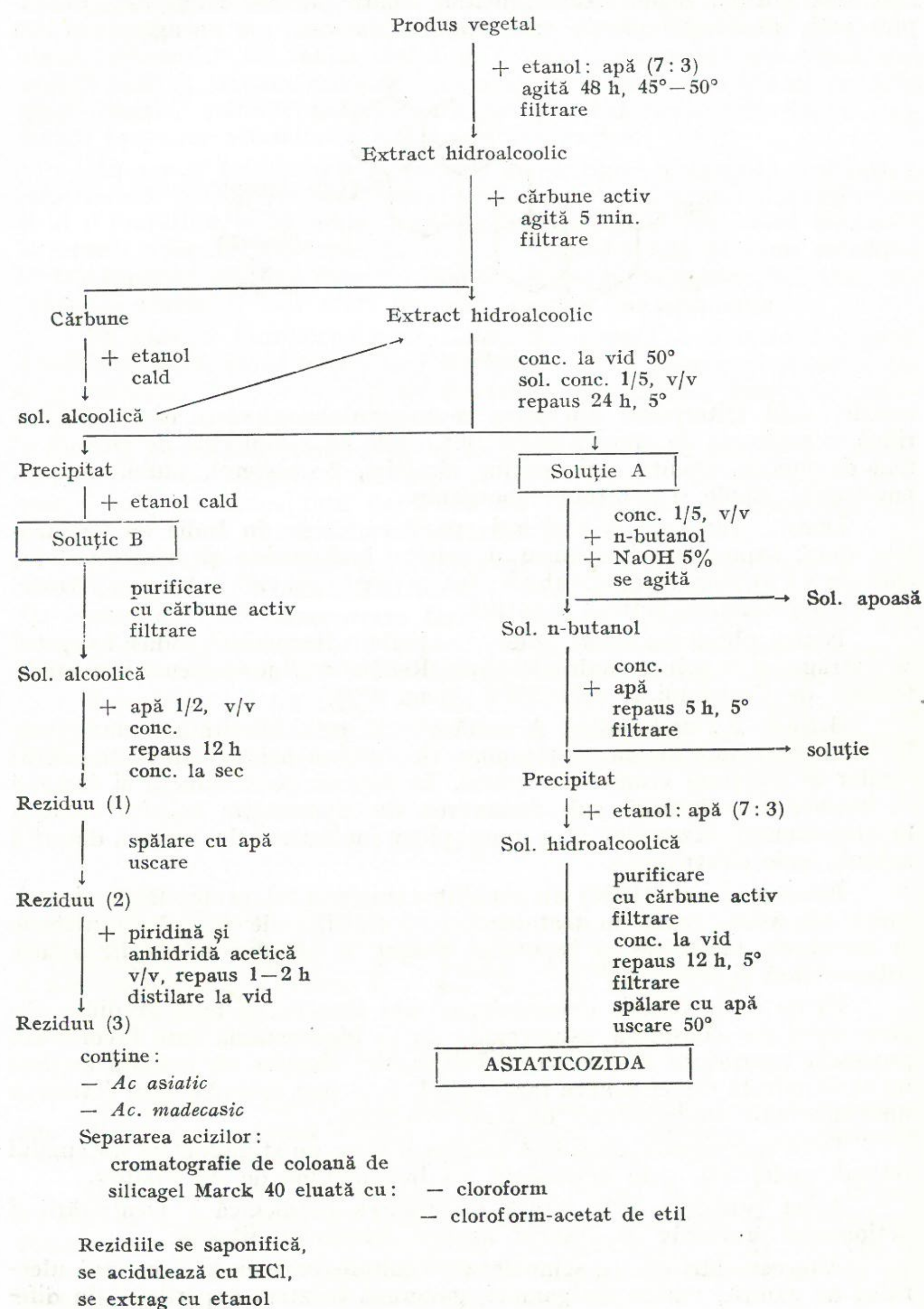
Farris de la Clinica dermatologică din Geneva, pe baza studiilor clinice efectuate consideră asiaticozida ca o biostimulină care favorizează procesele reparatorii ale ţesutului conjunctiv. Susţine că această acţiune nu se manifestă direct asupra fazei epiteliale ci mai degrabă prin formarea unei substanţe conjunctivale de mare vitalitate.

Date mai recente consideră asiaticozida ca un stimulent al sistemului reticulo-endotelial, care acţionează ca biostimulina de tip Filatov.

Acest principiu activ evită deformarea patologică a cicatrizării şi acţionează preventiv şi curativ asupra diferitelor fibroze.

Alte cercetări clinice semnalează rezultate bune în tratamentul ulcerului de gambă, varice ale gambei, gangrenă în strat superficial, în dife-

Schema de extracție a compușilor triterpenici din *Centella asiatica*



rite dermatoze și eczeme, leziuni ale corneei, hemoroizi, radiodermite, cheloide, adenopatie axilară, elefantiază.

Asiaticozida intră în compoziția medicamentului MADECASOL (unguent și injecții).

Extractul de *Centella* mai este folosit în normalizarea unor afecțiuni genitale feminine, amenoree, afecțiuni renale. Astăzi extractul total este mult utilizat și în cosmetică.

Planta este oficinală în farmacopeele din Olanda, Spania, Venezuela și Mexic.

Bibliografie

1. CASTELLANI C. și col. — Boll. chim. farmaceutico, 1981, 120 (10), 570.
2. ROVESTI P. — Revista Italiană Essenze, Profumi, Piante officinale 1976, 58 (4), 198.
3. * * * — Medicinal Plants of India vol. I, Ed. Indian Council of Medical Research, New Delhi, 1976.

11. STEROLI VEGETALI CA MATERIE PRIMĂ PENTRU SEMISINTEZA HORMONILOR STEROIZI

Pentru obţinerea acestor hormoni. în cantităţi suficiente acoperirii nevoilor terapeutice, au fost studiate numeroase surse de steroli vegetali şi animali.

Sursele principale de steroli vegetali pentru semisinteza, la scară industrială, a hormonilor steroizi sînt :

— sapogenolii saponinelor sterolice,
— glucoalcaloizi şi amine sterolice,
— fitosteroli (stigmasterolul, ergosterolul şi unii steroli din alge).

Dintre aceste substanţe, cele mai convenabile s-au dovedit a fi saponinele sterolice care se găsesc în cantităţi suficiente, uneori apreciabile, în anumite specii din care se pot obţine relativ uşor, în starea de puritate cerută de metodele de prelucrare prin semisinteză. Plantele producătoare se găsesc din abundenţă şi pot fi trecute cu uşurinţă în culturi extinse. Un dezavantaj pentru ţările din zona temperată ar fi faptul că speciile cele mai bogate în saponine sterolice sînt plante tropicale.

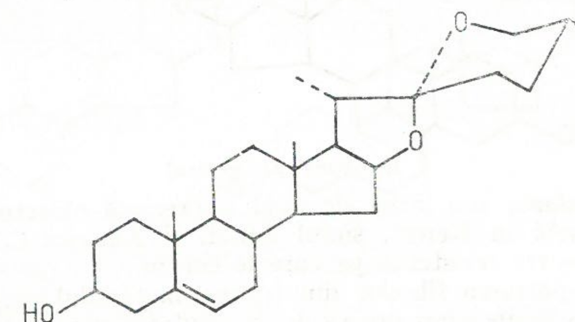
Sapogenolii cei mai utilizaţi în semisinteza hormonilor steroizi sînt :

11.1. Diosgenolul (diosgenină)

A fost izolat în anul 1936 din rădăcinile de *Dioscorea tokoro* Markino *(Dioscoriaceae)*, plantă ce creşte în Japonia, China.

Cele mai bogate în saponine sterolice s-au dovedit a fi *Dioscorea composita, D. floribunda, D. spiculiflora. D. friedrichsthalli*, care cresc spontan sau în culturi, în Mexic şi alte ţări din America Centrală. În India, din studiul a numeroase specii numai *Dioscorea deltoidea* Woll. şi *D. prazeri* Prain. conţin cantităţi suficiente de saponine sterolice pentru a fi exploatate. Speciile amintite sînt cultivate în regiuni muntoase la altitudini de 1500—3000 m. *Dioscorea sylvatica* din Africa tropicală reprezintă de asemenea o sursă bogată în saponine sterolice. Culturile prin însămînţare (SUA) s-au dovedit a fi cele mai economice. Saponinele se pot obţine din seminţe, tuberi sau muguri. În general, extragerea saponinelor se face din tuberi care se recoltează de la plante de 2—3 ani, obţinîndu-se 8—10 t produs uscat la ha.

Conţinutul acestora în saponine este de 2—5% (8%), ceea ce pentru costul unei astfel de materii prime vegetale reprezintă un conţinut foarte convenabil. În plus, procesul tehnologic pentru obţinerea sapogenolului este destul de simplu şi deci economicos.



diosgenol (diosgenina)

După recoltarea tuberculilor de *Dioscorea* se spală de pămînt, se sfarmă şi se supun unei uşoare fermentaţii care conduce la îmbogăţirea conţinutului în diosgenol. Produsul fermentat se usucă, se pulverizează şi sub această formă este expediat către unităţi specializate unde se prelucrează industrial, în vederea extracţiei.

Pentru extracţie, pulberea vegetală se epuizează cu apă sau etanol, iar extractul obţinut este supus hidrolizei cu acid clorhidric diluat. Se filtrează sapogenolul depus şi se purifică prin cristalizări din heptan sau anhidridă acetică.

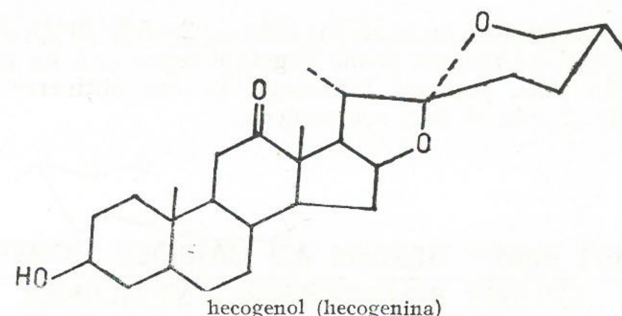
După un alt procedeu, mai simplu, produsul vegetal zdrobit imediat după recoltare, se supune hidrolizei în prezenţă de acid clorhidric 5—6% (6—7 h), după care se spală cu apă, apoi cu o soluţie de carbonat de sodiu 10% sau hidroxid de calciu pentru neutralizare. Se usucă şi se extrage cu un solvent apolar (heptan). Extractul lichid se concentrează, se răceşte şi se centrifughează pentru separarea diosgeninei cristalizate.

Datorită importanţei pe care o prezintă această substanţă pentru producţia de hormoni steroizi, producerea şi condiţionarea tuberculilor de *Dioscorea* sînt strict controlate în ţările în care planta este răspîndită.

Sarsapogenolul şi smilagenolul. Reprezintă o pereche de izomeri sterici conţinuţi în diverse specii de *Smilax, Agave* şi *Yucca.* Pentru obţinerea lor, materialul vegetal recoltat se zdrobeşte imediat şi se supune extracţiei cu apă sau metanol, la cald. După concentrarea extractului se hidrolizează parţial la o monoglicozidă care se separă şi se purifică. Hidroliza totală este posibilă numai în mediu acid, concentrat. Purificarea şi cristalizarea se face din heptan.

11.2. Hecogenolul

A fost descoperit de Marker în *Hechtia taxensis (Bromeliaceae)*, dar cercetările ulterioare au arătat că o materie primă tot atît de bună este şi partea aeriană a speciei *Agave sisalana* Perrottet *(Amaryllidaceae)*.



hecogenol (hecogenina)

Agave sisalana, sau iarba de sisal, reprezintă obiectul unor culturi întinse, în deosebi în Kenya, sudul Africii şi America Centrală, pentru fibrele textile foarte rezistente pe care le conţin.

După îndepărtarea fibrelor din frunze, materialul vegetal rămas se zdrobeşte şi se supune unui proces de fermentaţie spontană care durează aproximativ o săptămînă. Fermentaţia se grăbeşte considerabil dacă se adaugă o enzimă specifică, saponaza. Depozitul format în urma fermentaţiei se separă şi se supune apoi unei hidrolize suplimentare acide, pentru a asigura desfacerea completă a genolului de catena glucidică. Extracţia genolului şi purificarea sa se face cu heptan la cald.

Botogenolul şi gentrogenolul. Au fost descoperite în speciile *Dioscorea mexicana* şi *D. spiculiflora*, reprezentînd ca mai sus, o pereche de stereoizomeri. Importanţa lor constă în faptul că posedă funcţia cetonică din poziţia 12 ca şi dubla legătură din 5—6, ceea ce le face deosebit de apte pentru semisinteza corticosteroizilor. Extracţia lor din materialul vegetal urmează o cale asemănătoare celei descrise la obţinerea diosgenolului.

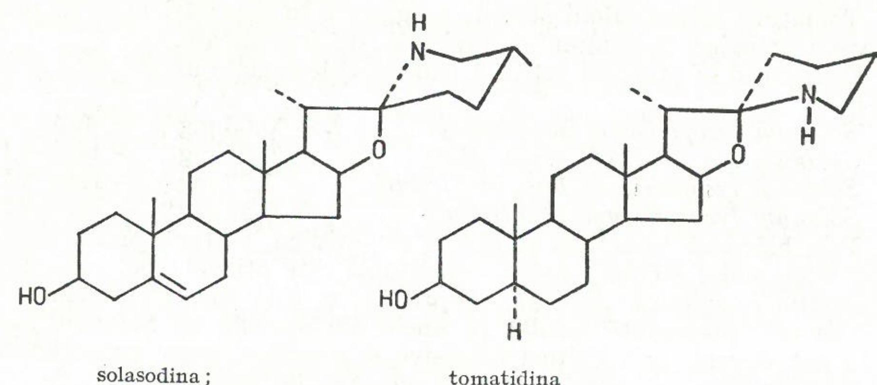
11.3. Glicoalcaloizii steroidici din Solanceae

Din studiile făcute asupra a cca 150 din cele 1200 specii de *Solanum* existente s-au izolat peste 12 alcaloizi. Patru dintre aceştia au o structură apropiată de a sapogeninelor sterolice, deosebindu-se prin prezenţa atomului de azot în lanţul spirocetalic de la C_{17}. Aceşti compuşi pot fi transformaţi în intermediari steroidici, convenabili semisintezei hormonilor, prin procedee similare celor folosite în cazul diosgeninei şi hecogeninei.

Din cei patru alcaloizi steroidici izolaţi, solasodina, solanidina şi tomatidina prezintă cea mai mare importanţă. Aceştia se găsesc în diferite specii de *Solanum* sub formă de combinaţii glicozidice a căror catenă glucidică este formată din 3—5 oze. Mai uzuale sînt:

— solasonina (ramno-galacto-glucozida solasodinei);
— solamargina (ramno-gluco-glucozida solasodinei);
— solasodamina (ramno-ramno-galacto-glucozida solasodinei);
— solanina (gluco-ramno-galactozida solanidinei);
— tomatina (gluco-gluco-galacto-galacto-xilozida tomatidinei).

Glicoalcaloizii amintiţi, prin hidroliză conduc la o parte glucidică şi agliconi sterolici azotaţi reprezentaţi prin alcaloizii: solasodina. solanidina şi tomatidina. Structura solasodinei este asemănătoare diosgeninei, iar structura tomatidinei, neotigogeninei.



solasodina ; tomatidina

Solasodina constituie materia primă a cărei transformare în cortizonă necesită patru faze pentru obţinerea progesteronei şi nouă faze pentru trecerea acesteia în acetat de cortizonă. Prepararea cortizonei din solasodină se face prin reacţii uzuale ca: reducerea catalitică,oxidare, hidroliză, hidroxilare biochimică, bromurare şi epoxidare.

O sursă importantă de soladodină o reprezintă glicoalcaloizii din frunzele şi fructele de *Solanum laciniatum*.

— *Solanum laciniatum ait.* (sin. *S. aviculare* Forst), zîrna păsărilor *(Solanaceae)* este o plantă tropicală originară din Australia, Noua Zeelandă, care a fost aclimatizată şi se cultivă în ţări din zona temperată.

În ţara noastră de cultura acestei plante s-a ocupat Laza şi colab. (1963), Kopp E. (1963), Dumitrescu A. şi colab. (1979).

În culturi *Solanum laciniatum* se comportă ca o plantă anuală, înaltă de 1—1,5 m, cu tulpina ramificată. Frunzele sînt adînc sectate în lacinii glabre şi pieloase. Florile, grupate în inflorescenţe corimbiforme, au o culoare violet-albastră. Fructele sînt bace-portocalii la maturitate, care conţin numeroase seminţe.

Obţinerea produselor. Partea aeriană se recoltează în timpul înfloririi, iar fructele verzi, necoapte.

Compoziţie chimică. Herba conţine 1—2% (3,8%), fructele necoapte (3—6—11%) glicoalcaloizi în care predomină solamargina şi solasonina. Solasonina prin hidroliză acidă conduce la solasodină şi trei oze: glucoza, galactoza şi ramnoza, iar solamargina se scindează în solasodina, două molecule de ramnoză şi una de glucoză. Cercetări efectuate de Suvorov şi colab. (1958), Syhora şi colab. (1961) au condus la izolarea solasodinei cu un randamnet de 1,4—3,94%.

Fructele mature şi seminţele nu conţin glicoalcaloizi.

Din frunze şi herba s-au mai izolat sapogenoli sterolici (diosgenina), triterpene, aminoacizi, glucide (oze, oligozide), antociani, ulei volatil.

La noi în ţară studii privind elaborarea unor tehnologii pentru extracţia solasodinei au fost făcute de Cionga şi colab. (1967), Creangă şi colab. (1967), Mîşcov şi colab. (1973) .

Produsele sînt folosite în exclusivitate pentru obţinerea solasodinei.

— *Solanum lycopersicum (Solanaceae)* este o plantă alimentară de cultură, răspîndită în lumea întreagă.

Tomatina, glicoalcaloid sterolic se găsește în cantități mari în plantele verzi atingînd maximum în perioada de fructificare.

Conținutul în principii active a frunzelor de tomate uscate este următorul :

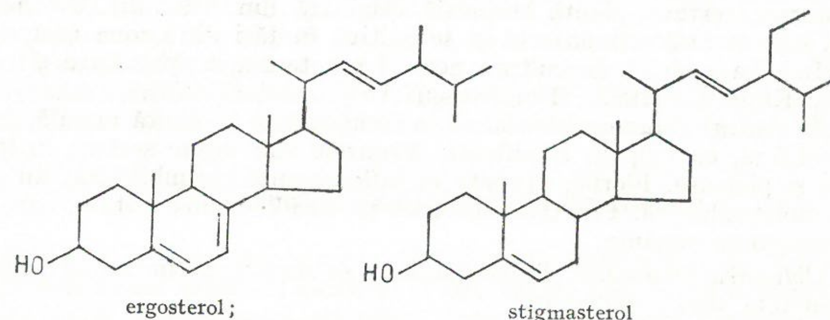
Solanum lycopersicum aesculentum — 0,63 mg % — luna VII
Solanum lycopersicum aesculentum — 0,81 mg % — luna VIII
Solanum lycopersicum pimpinelifolium — 1,57 mg % — luna VIII
Solanum lycopersicum prunifolium — 0,57 mg % — luna VIII

Prin hidroliza tomatinei se obține tomatidina, materia primă pentru sinteza hormonilor steroizi. Astăzi tomatidina este utilizată pe scară largă în industria cosmetică datorită proprietăților sale antiinflamatoare.

Din cele prezentate rezultă că unele din speciile de *Solanum* menționate pot deveni, prin culturi intensive și selective, surse potențiale de substanțe streolice necesare industriei noastre de medicamente.

Analizînd posibilitățile interne ale țării noastre, în ceea ce privește asigurarea materiei prime pentru semisinteza acestor hormoni, se desprinde concluzia că *solasodina* și *tomatidina* sînt cele mai convenabile, atît prin numărul restrîns de reacții pentru a fi transformate în cortizonă, cît și al randamentului.

A doua sursă de materie primă o poate reprezenta *ergosterolul* din drojdia de bere al cărui randament este însă mai mic. Pe ultimul loc se situează *stigmasterolul* din reziduurile de la rafinarea uleiului de soia.



ergosterol ; stigmasterol

11.4. Ergosterolul, stigmasterol

A fost descoperit în 1889 de Tanret în ergotul de secară, *Claviceps purpurea* Tulasne. A fost găsit de asemeni în drojdia de bere *Saccharo myces cerevisiae* Hansen precum și în alte specii de ciuperci *(Penicilinum)*. În cantități mici s-a găsit în *algele marine* și în numeroase țesuturi vegetale. Din ergot se obține prin extracție cu alcool, reluare cu eter și distilare. Din drojdia de bere există numeroase procedee bazate pe saponificare cu alcali sau acid acetic diluat. Randamentul în ergosterol brut este de 0,2% pentru ergot și 0,4—0,6% pentru drojdie. Cercetări mai recente concretizate prin numeroase brevete au arătat că se poate obține un conținut ridicat în ergosterol prin tratarea în anumite condiții a unor specii de *Saccharomices*. Astfel, cercetători ruși au demonstrat că excesul de zahăr, glucoză, melasă sau acid piruvic crește randamentul ergosterolului

din *Sacharomyces cervisiae* sau *Saccharomyces carlsbergensis*. Există procedee industriale cu randamente de 37% pentru sinteza progesteronei plecînd de la ergosterol. Pentru obținerea corticosteroizilor pe această cale, nu se poate trece decît prin progesteronă ca produs intermediar.

Stigmterolul. Se găsește conținut în mai multe plante în deosebi în *Pyhsostigma venenosum* Balfour, *Soya hispidais* Moench *(Leguminosae)*. Sursa cea mai importantă însă pentru obținerea acestui sterol, o constituie reziduul rămas de la rafinarea uleiului de soia, ce conține 12—25% stigmasterol și 75—80% β-sitosterol. Separarea acestor compuși din reziduu se face prin cristalizare fracționată (cristalizare în contracurent). Stigmasterolul (24-etil-Δ^{22}-colesterolul) datorită prezenței dublei legături în lanțul lateral, este mai ușor de transformat în derivații pregnanici doriți.

A fost primul sterol de la care s-a plecat în sinteza industrială a progesteronei, elaborată de Butenandt și Fernholz în 1934.

Prepararea stigmasterolului din amestecul cu β-sitosterolul, cu care este înrudit îndeaproape.

Diferența între acești 2 compuși este o dublă legătură în poziția $C_{22}—C_{23}$. Din păcate proprietățile lor fizico-chimice sînt aproape identice încît separarea lor este destul de dificilă. Firma Upjohn a elaborat o metodă fizică de separare a acestor substanțe, bazate pe cristalizarea în contracurent. Randamentul este de 85%, iar puritatea stigmasterinei obținute depășește 95%. Procedeul este semicontinuu cuprinzînd un singur ciclu care constă din 10 faze. În acest fel stigmasterolul a devenit o materie primă rentabilă pentru producția hormonilor steroizi. Pentru a se obține progesterona plecînd de la stigmasterol sînt necesare 6 faze cu un randament final de 32%.

11.5. Semisinteza hormonilor steroizi

Marker și colab. (1939—1940) a folosit pentru prima dată degradarea oxidativă a unui sapogenol în vederea transformării sale în hormoni steroizi. Transpusă pe cale industrială în Mexic, tot de către Marker, a redus prețul progesteronei, obținută pînă atunci numai din organe animale.

Utilizarea stigmasterolului mai tîrziu, a redus și mai mult prețul, iar biotransformările cu ajutorul microorganismelor au făcut din hormonii steroizi medicamente ușor accesibile.

Procesul de semisinteză decurge în mod diferit după cum este vorba de hormonii sexuali sau de cei corticosuprarenali. În cel de al doilea caz problema se complică prin necesitatea existenței unei funcții cetonice la C_{11} și care prin metode chimice este foarte dificil de introdus. Din aceste motive se utilizează steroli vegetali care posedă acest oxigen la C_{11} sau cel puțin în ciclul C.

Pentru ambele tipuri de hormoni se pune apoi problema degradării sistemului ciclic spirostanic, cu formarea radicalului cetometilenic.

Semisinteza hormonilor sexuali. Se folosește în acest scop îndeosebi diosgenolul sau izomeri ai acestuia, deoarece nu este necesară prezența oxigenului în ciclul C.

Într-o primă fază sapogenolul este supus unui proces de acetoliză cînd heterociclul F este deschis, cu acetilarea concomitentă a oxidrilului primar format. Prin oxidarea cu acid cromic, a produsului de acetoliză, de asemenea în mediu acetic, se deschide și ciclul E ceea ce face ca întregul sistem spirostanic să fie transformat într-o catenă laterală foarte friabilă.

Printr-o nouă acetoliză se îndepărtează această catenă laterală rămînînd numai radicalul cetometilenic de la C_1. Concomitent se produce și deshidratarea pentaciclului D, prin îndepărtarea oxidrilului apărut la C_{16}.

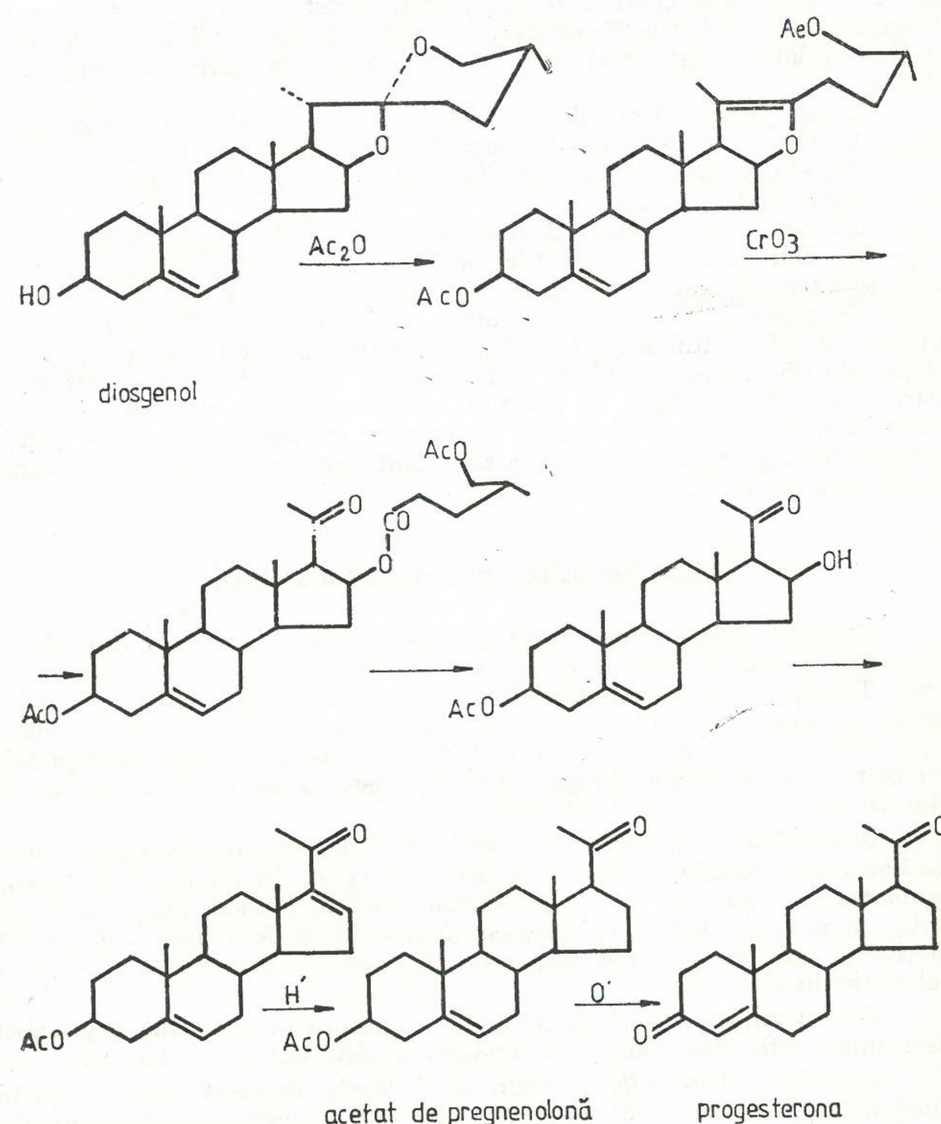


Fig. 380 — Semisinteza progesteonei pornind de la diosgenol

Urmează o hidrogenare a dublei legături din 16—17, folosind paladiul drept catalizator, ceea ce conduce în cele din urmă la acetatul de pregnenolonă, precursorul direct al progesteronei și o adevărată placă turnată pentru obținerea și a celorlalți hormoni sexuali, feminini sau masculini. Aceasta mai este utilizată și pentru obținerea anabolizanților de semisinteză.

Strofantidolul, agliconul unor glicozide cardiotonice constituie materia primă pentru semisinteza a 19-nor-izoprogesteronei, care este de opt ori mai activă decît progesterona.

Semisinteza hormonilor corticosteroizi. Drept caracter specific, acest tip de semisinteză cere necesitatea funcției cetonice de la C_{11} care, așa după cum se știe, caracterizează hormonii din cortexul glandei suprarenale. În acest scop sînt alese pentru semisinteză acele substanțe naturale care conțin un oxigen cetonic sau hidroxilic la C_{11} sau, cel puțin, în ciclul C.

Printre primele substanțe naturale folosite pentru semisinteza corticosteroizilor a fost sarmentogenolul, agliconul sarmentocimarinei, heterozidă cardiotonică din semințele speciei *Strophanthus sarmentosus*.

Din cauza inconstanței privind randamentele în sarmentogenol a semințelor de *Strophantus sarmentosus*, această materie primă a fost repede abandonată.

În prezent, hecogenolul este cel mai utilizat sterol pentru semisinteza corticosteroizilor.

Deoarece hecogenul (hecogenina) conține oxigenul cetonic fixat la C_{12}, trebuie mutat la C_{11}, pentru a configura în felul acesta structura hormonilor din cortex. Cu randamente superioare după un procedeu mai recent, cortizonul și prednisolonul pot fi obținuți din hecogenol conform schemei de mai jos în care redăm numai modul de fixare al funcției cetonice la C_{11}. (Fig. 381).

Oxigenul cetonic din 11 poate fi introdus însă și în structura diosgenolului prin oxidarea acestuia.

Degradarea Marker se referă la transformarea catenei spirocetalice în gruparea cetometilenică, grefată la C_{17} a hormonilor corticosteroizi și sexuali.

Un avînt deosebit a luat-o industria hormonilor steroizi atunci cînd s-a descoperit că o mare parte din reacțiile de oxidare sau de introducere a funcțiilor ceto, pot fi cu mult mai ușor și economicos realizate, prin biosinteză cu ajutorul microorganismelor.

Astfel, Peterson și Muray au arătat în 1959 că ciuperca *Rhizopus arrhizus* poate să grefeze progesteronei, adăugată în mediul de cultură, un hidroxil în 11. Și alte microorganisme au arătat apoi aceleași calități iar în prezent sînt folosite *Rhizopus nigricans* și *Cunninghamella blakesleana* pentru oxidarea industrială la C_{11}.

Aceste bioprocese au simplificat considerabil procesele tehnologice au scăzut masiv prețul hormonilor de semisinteză și au furnizat posibilități multiple de a trece de la un compus la altul schimbînd numai mediul de cultură și microorganismul.

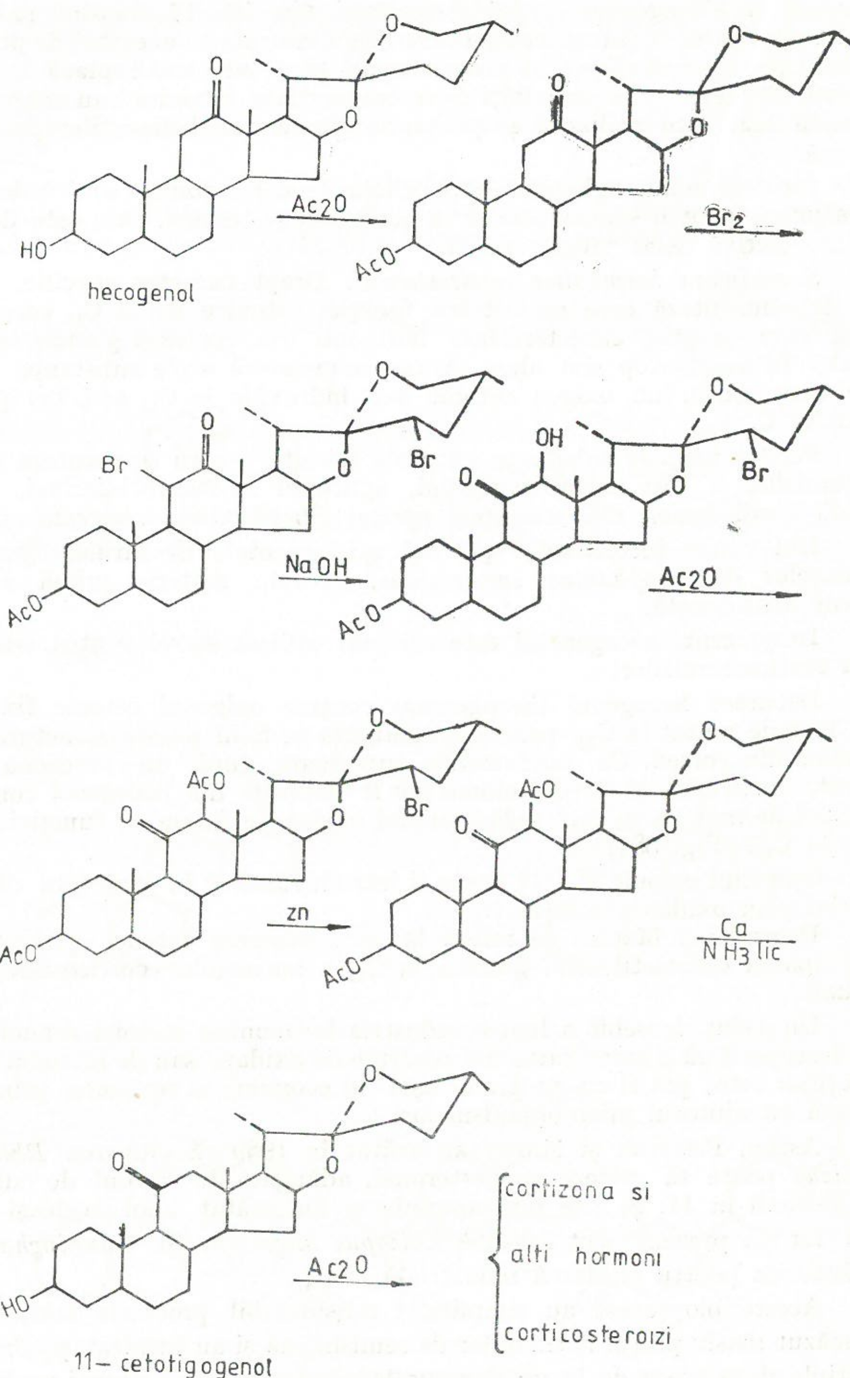


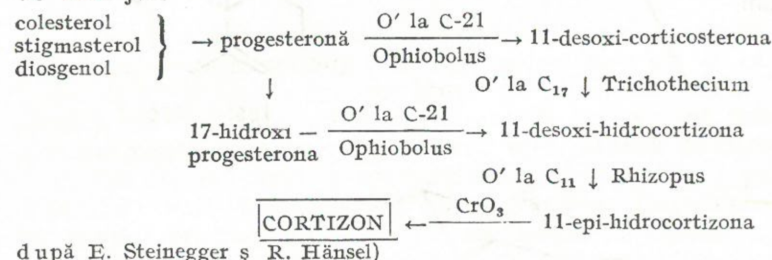
Fig. 381 — Semisinteza hormonilor corticosteroizi pornind de la hecogenol

Prin folosirea homogenatului de *Rhizopus nigricans* se obține direct 11-α-hidroxi-alopregnan-3,20-diona, dar tot același microorganism poate să introducă funcții hidroxil și în pozițiile 6, 17 sau 21 ale progesteronei.

Curvularia lunata, Beauveria bassiana, Fusarium argillaceum, sînt folosite în același scop.

Prin incubarea diosgenolului cu *Fusarium solani* se obține direct androstandiona, iar dacă se trece prin intermediul diosgenonei randamentul este net superior (E. Konda, T. Mitaugi, 1966).

Hidroxilare selectivă produc *Trichothecium roseum* pentru C_{17} ș) *Ophiobolus herbotrichus* pentru C_{21}. O hidroxilare multiplă se producei de obicei, în ordinea $C_{21} \rightarrow C_{17} \rightarrow C_{11}$ sau $C_{17} \rightarrow C_{21} \rightarrow C_{11}$, ca în schema, de mai jos.



după E. Steinegger ș R. Hänsel)

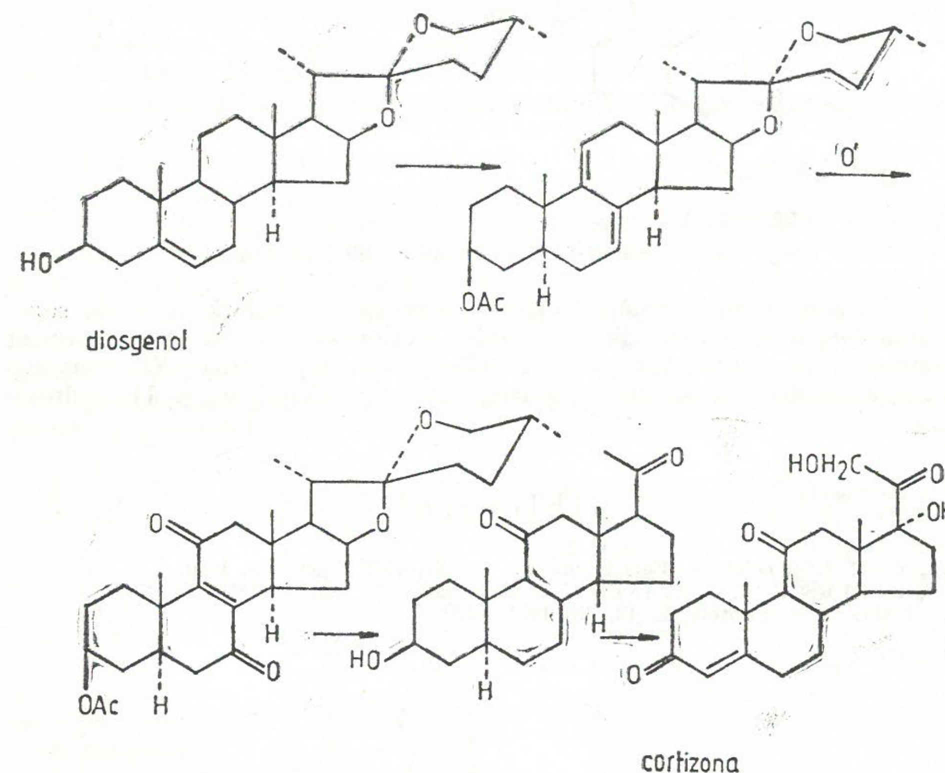


Fig. 382 — Semisinteza cortizonei pornind de la diosgenol

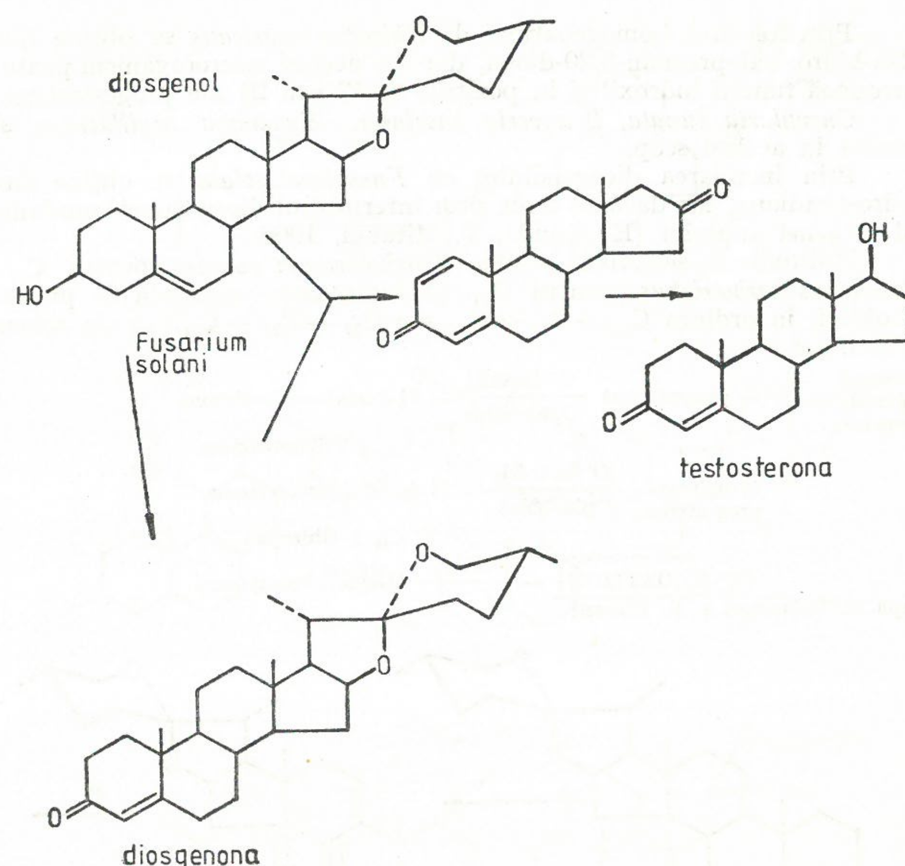


Fig. 383 — Semisinteza testosteronei pornind de la diosgenol

În aceste transformări biosintetice pe care le suferă molecula sapogenolilor și a intermediarilor respectivi, acționează un întreg echipament enzimatic. În sedimentul celular rezultat din homogenatul de *Rhizopus nigricans* au fost caracterizate 5α-hidrogenaza, 6β-hidroxilaza și 11α-hidroxilaza.

Bibliografie

1. CIULEI I. și colab. — Farmacognozie, vol. II, IMF București, 1980.
2. GRIGORESCU E., U. STĂNESCU — Farmacognozie, vol. IV, IMF Iași, 1974.
3. RUSSO G. — Fitoterapia, 42, (2), 1971, 61.

12. LIPIDE

Lipidele sînt substanțe naturale de origine vegetală sau animală, caracterizate prin prezența acizilor grași superiori și care nu conțin în molecula lor nuclee aromatice (după definițiile mai vechi, vezi acidul anacardic), nu sînt antrenabile cu vapori de apă și sînt solubile în solvenți organici nepolari (benzen, cloroform, eter, sulfură de carbon etc.).

Din această clasă de compuși cele mai importante, pentru terapeutică și pentru tehnica farmaceutică, sînt gliceridele, fosfatidele și mai de curînd tot grupul prostaglandinelor. De asemenea, în ultimii ani se acordă tot mai multă importanță insaponifiabilului atîta al grăsimilor vegetale cît și animale, căpătînd tot mai multe utilizări în terapeutică și cosmetică.

Biosinteza. La capitolul biosinteza principiilor active din plante au fost date detalii în legătură cu formarea diferitelor grupe de lipide.

Clasificarea și structura lipidelor. Lipidele se împart în două mari grupe:

1. lipide simple sau ternare;
2. lipide complexe, care conțin fosfor și azot.

1. *Lipide simple.* În cadrul acestei categorii intră lipidele ce conțin în molecula lor numai C, H și O. După natura alcoolului, care este esterificat de acizii grași, se clasifică și ele în:

a. *Gliceride.* Sînt constituite din esteri ai glicerinei cu acizii grași și după cum esterificarea se face cu același acid sau cu acizi diferiți, se subîmpart în gliceride simple și mixte.

În lista alăturată redăm cei mai răspîndiți acizi grași care intră în structura gliceridelor.

Acizi grași saturați:

acid caproic:	$C_5H_{11}-COOH$	acid arahidic:	$C_{19}H_{39}-COOH$
acid enantic:	$C_6H_{13}-COOH$	acid behenic:	$C_{21}H_{43}-COOH$
acid caprilic:	$C_7H_{15}-COOH$	acid lignoceric:	$C_{23}H_{47}-COOH$
acid pelargonic:	$C_8H_{17}-COOH$	acid cerotic:	$C_{25}H_{51}-COOH$
acid capric:	$C_9H_{19}-COOH$	acid montanic:	$C_{27}H_{55}-COOH$
acid undecilic:	$C_{10}H_{21}-COOH$	acid melisic:	$C_{29}H_{59}-COOH$
acid lauric:	$C_{11}H_{23}-COOH$	acid laceroic:	$C_{31}H_{63}-COOH$
acid miristic:	$C_{13}H_{27}-COOH$		
acid palmitic:	$C_{15}H_{31}-COOH$		
acid margaric	$C_{16}H_{32}-COOH$		
acid stearic	$C_{17}H_{35}-COOH$		

Acizi grași nesaturați

acid miristoleic : $CH_3-(CH_2)_3-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$
acid palmitoleic : $CH_3-(CH_2)_5-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$
acid oleic : $CH_3-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$
acid linolic : $CH_3-(CH_2)_4-CH=CH-CH_2-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$
acid linolenic : $CH_3-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=$
$=CH-(CH_2)_7-COOH$
acid γ—linolenic : $CH_3-(CH_2)_4-CH=CH-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=$
$=CH-(CH_2)_4-COOH$
acid parinaric : $CH_3-CH_2-CH=CH-CH=CH-CH=CH-CH=$
$=CH-(CH_2)_7-COOH$
acid arahidonic : $CH_3-(CH_2)_4-CH=CH-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=$
$=CH-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3-COOH.$
acid gadolinic : $CH_3-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_9-COOH$
acid erucic : $CH_3-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_{11}-COOH$

Se cunosc și *hidroxiacizi grași*, saturați sau nesaturați, cum ar fi :

acid sabinic (hidroxi-lauric) : $C_{12}H_{24}O_3$
acid hidroxi-miristic : $C_{14}H_{28}O_3$
acid juniperic (hidroxi-palmitic) : $C_{16}H_{32}O_3$
acid ricinoleic (hidroxi-oleic) : $C_{18}H_{34}O_3$
acid hidroxi-stearic $C_{18}H_{36}O_4$
acid cerebronic (frenozinic) : $C_{24}H_{48}O_3$
acid lanoceric (dihidroxi-melisic) : $C_{30}H_{60}O_4$

Acizi grași parțial ciclizați (fig. 384)

Acizi grași aromatici. Sînt acizi grași care, de unul din atomii de carbon ai catenei de hidrocarbură, saturată sau nesaturată, este atașată o catenă laterală aromatică, așa cum este cazul acidului ancardic.

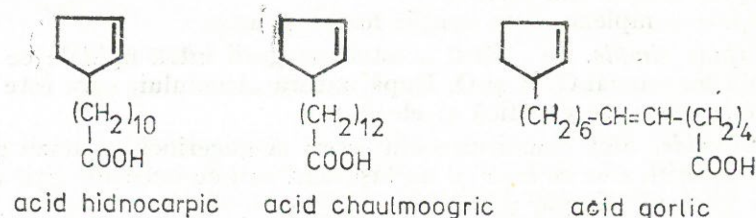
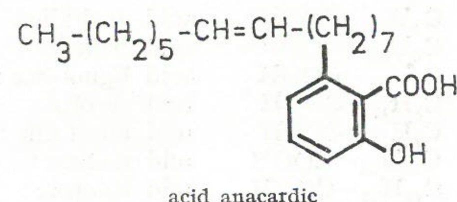


Fig. 384 — Structurile chimice ale acizilor hidnocarpic, chaulmoogric și gorlic

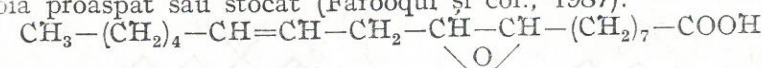


acid anacardic

Epoxi-acizi grași. În ultimul timp au fost identificați acizi grași în a căror catenă una din legăturile duble a fost epoxidată. Așa este acidul cis-12-13-epoxioleic, izolat din semințele de *Hibiscus esculentum*, acidul

cis-12-13-epoxi-octadeca-cis-9-enoic, mai denumit și acid vernolic deoarece a fost izolat din unele compozite, ca speciile de *Vernonia*, sau *Sonchus oleraceus*. Acești epoxi-acizi grași își găsesc în ultimul timp tot mai multe utilizări ca stabilizanți în industria maselor plastice, sau ca material de inițiere pentru compuși polimeri.

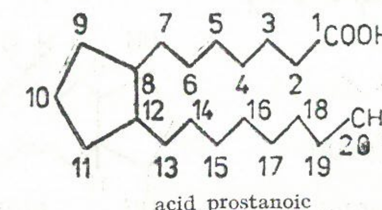
Redăm formula acidului coronaric, izolat prima dată din *Chrysanthemum coronarium*, apoi din semințele de *Acacia albida*, ca și din uleiul de soia proaspăt sau stocat (Farooqui și col., 1987).



Prostaglandine

În ultimile decenii, mai întîi în lichidul seminal al animalelor, apoi și în alte țesuturi animale au fost puși în evidență acizi grași ciclici, nesaturați, dotați cu activitate fiziologică remarcabilă, (scad presiunea sanguină, stimulează musculatura netedă, la nivelul uterului și intestinului de exemplu, inhibă efectul adrenalinei și al glucagonului privind eliberarea de acizi grași din țesutul adipos). Posedă în structura lor 20 atomi de carbon și un ciclu pentanic. Au căpătat denumirea de prostaglandine.

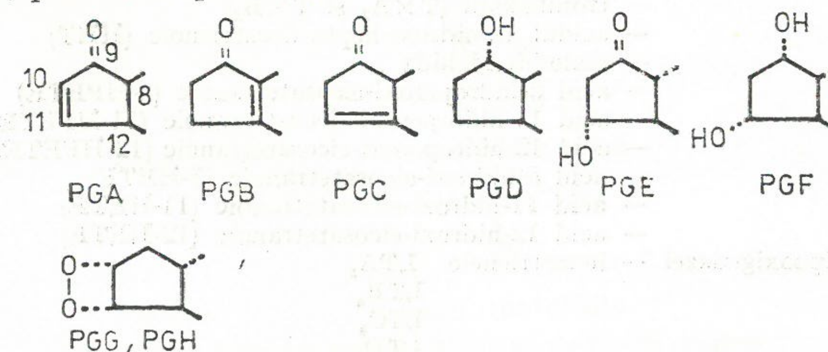
Au fost descoperite de von Euler care le-a denumit prostaglandine, iar Bergström și colaboratorii săi, le-a determinat structural, ca fiind derivații acidului inactiv fiziologic, acidul prostanoic (1962).



acid prostanoic

În prezent se admite că prostaglandinele iau naștere prin metabolizarea acidului arahidonic care, la rîndul său, se formează din acid linolic.

Sub acțiunea ciclooxigenazei, tromboxansintetazei și a prostaciclinsintetazei se formează substanțele denumite generic cu inițialele PG, incluse în marele grup al prostaglandinelor și care diferă între ele, în primul rînd, prin natura pentaciclului terminal :



Primele prostaglandine au fost notate $PGE_1-PGE_2-PGE_3$, și $PGF_{1\alpha}-PGF_{2\alpha}-PGF_{3\alpha}$. Corpii intermediari care iau parte la biosinteza acestor substanțe au fost denumiți endoperoxizi, iar în grupul prostaglandinelor au mai apărut tromboxanii și prostaciclinele (Nichifor și col. 1984).

Formulele prostaglandinelor din seria E și Fα sînt redate în fig. 385.

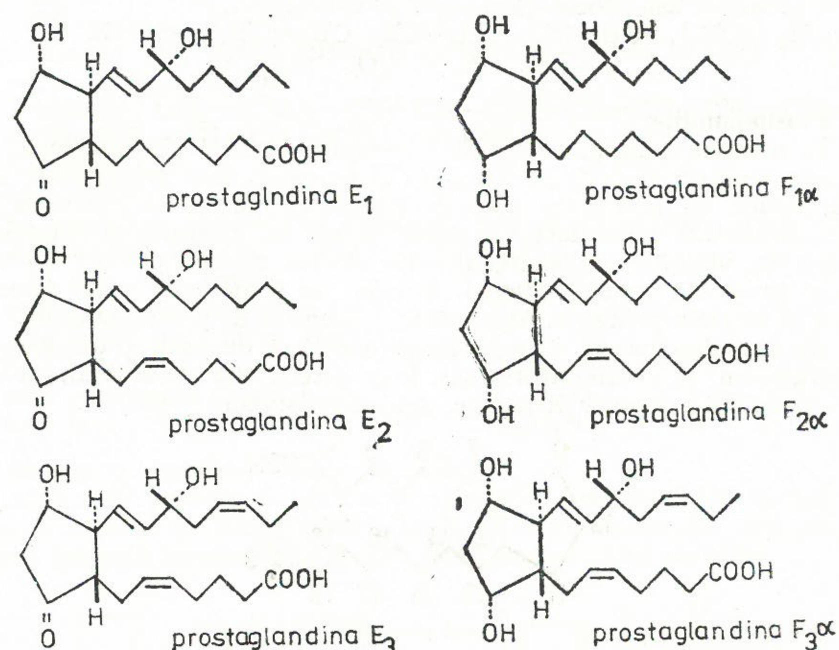


Fig. 385 — Structurile chimice ale prostaglandinelor E și F

O clasificare actuală a prostaglandinelor se prezintă astfel:

linia ciclooxigenazei
— endoperoxizi intermediari
— prostaglandine — peste 20
— prostacicline (PGI_2)
— tromboxani ($T\times A_2$ și $T\times B_2$)
— acidul 12-hidroxi-hepta-decatrienoic (HHT)
— malondialdehida
— acid 5-hidroperoxi-eicosatetranoic (5-HPETE)
— acid 11-hidroperoxi-eicosatetranoic (11-HPETE)
— acid 12-hidroperoxi-eicosatetranoic (12-HPETE)
— acid 5-hidroxi-eicosatetranoic (5-HETE)
— acid 11-hidroxi-eicosatetranoic (11-HETE)
— acid 12-hidroxi-eicosatetranoic (12-HETE)

linia lipooxigenazei — leucotrienele LTA_4, LTB_4, LTC_4, LTD_4

Deși, la început, s-a considerat, pe baza datelor factice care stăteau la dispoziție, că prostaglandinele sînt substanțe numai de origine animală, cercetările întreprinse în ultimul deceniu au evidențiat prezența lor în corali, apoi în bacterii și apoi și în plantele superioare. Acum se cunosc un mare număr de plante în compoziția cărora au fost identificate prostaglandine și analogii lor, substanțe dotate cu proprietăți fiziologice importante pentru biologia plantelor.

Panosian emite chiar o schemă ipotetică, dar cu reale posibilități de a fi verificată în practică, în care reprezintă legătura dintre prostaglandine și fenoli, inhibitori ai înfloririi (Panassia și col., 1986).

În orice caz, materialul vegetal ca materie primă pentru obținerea de acid arahidonic, sau alte componente utile pentru prepararea pe cale de semisinteză a prostaglandinelor, ca și eventuale surse de extracție a prostaglandinelor din material vegetal, sînt probleme care, în prezent, rețin tot mai mult atenția.

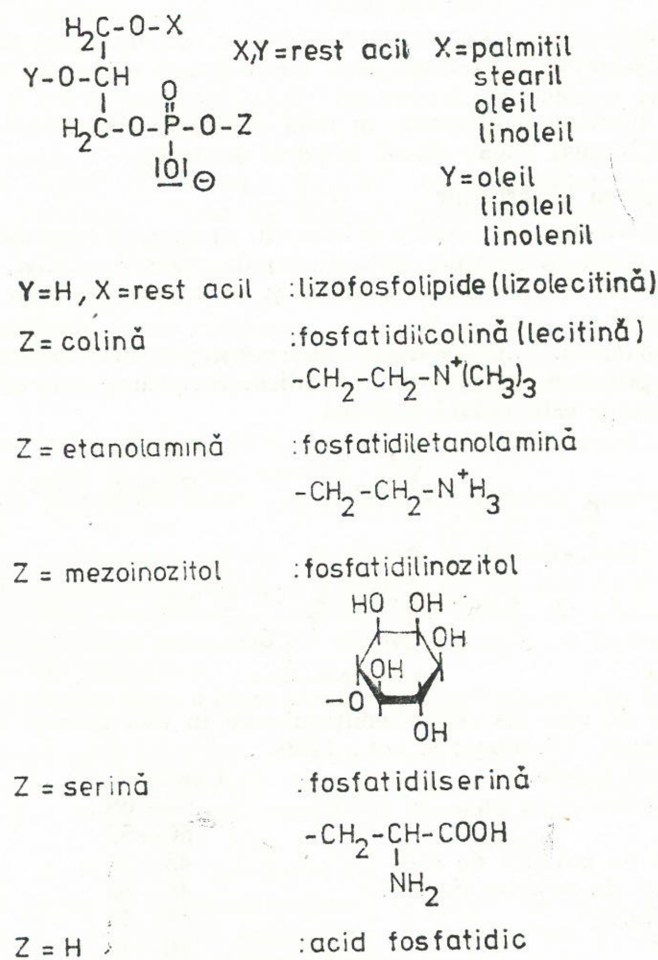


Fig. 386 — Schema structurilor chimice ale unor lipide complexe

b. *Ceride.* Sînt esteri ai acizilor grași superiori cu alcooli superiori proveniți, adeseori, din reducerea acizilor respectivi.

c. *Steride.* Sînt lipide rezultate în urma esterificării compușilor sterolici cu acizi grași superiori.

d. *Etolide.* În cadrul acestei grupe intră lipidele formate în urma esterificării interne a unor hidroxiacizi (componenți ai cutinei).

Lipide complexe. Spre deosebire de lipidele simple, în cadrul lipidelor complexe vom urmări clasificarea unor compuși cu structură mai complicată, caracterizate prin prezența P și N în molecula lor.

a. *Fosfolipide* (fosfatide). Aceste lipide complexe conțin fosfor sub forma radicalului fosforil, legat prin esterificarea unei grupe hidroxil aparținînd glicerinei.

b. *Fosfoaminolipide.* Sînt fosfatide în care acidul fosforic esterifică concomitent și un aminoalcool, sau altă grupare moleculară cu caracter alcoolic. Redăm în fig. 386 (pag. 701) formulele celor mai cunoscute fosfoaminolipide și altor lipide complexe.

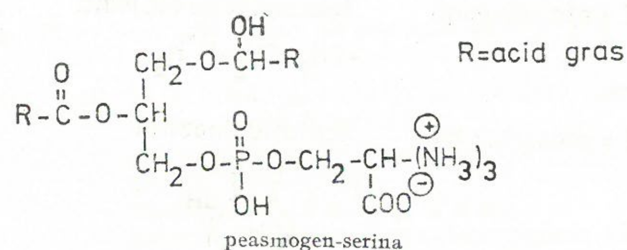
c. *Fosfosfingozide.* Sînt de fapt glicozide, deoarece, în urma hidrolizei, pun în liberate acizi grași, oze, mezoinozitol sau acizi uronici și o bază azotată.

Dintre lipide ne interesează, în mod deosebit, gliceridele și fosfoaminolipidele, și în mai mică măsură ceridele și steridele.

Răspîndirea gliceridelor

Sînt constituienți normali ai celulei vii, animale și vegetale. Se găsesc în cantitate mare în țesuturi sau organe de rezervă. Astfel, abundă în țesutul adipos al animalelor, în fructele și semințele plantelor, în deosebi cele oleaginoase.

d. *Plasmogeni.* Sînt fosfatidil-coline conjugate cu o moleculă de aldehidă grasă, printr-o legătură acil-acetalică. Structura acestor combinații lipidice complexe este redată mai jos:



peasmogen-serina

În cele de mai jos redăm conținuturile în ulei gras al cîtorva produse oleaginoase (Farooqui și col., 1986):

Produsul vegetal	*Conținut* %
Coprah (miez de nucă de cocos)	65—68
Susan	50—55
Fructe de palmier de ulei	45—50
Sîmburi de palmier de ulei	45—50
Nuci (miez)	45—50
Rapiță	40—45
Floarea soarelui	35—45
Șofrănel	30—35
Măsline	25—30
Semințe de bumbac	18—20
Soia	18—20

În tabelul nr. 84 redăm alăturat o situație a răspîndirii acizilor grași în cîteva plante medicinale, mai frecvent utilizate (D. H. Powers, 1972) (Hallo și col., 1987);

Obținerea lipidelor. Se cunosc mai multe procedee, mai importante, de obținere în general a gliceridelor.

1. *Presarea la rece sau la cald.* Procedeul prin presare la rece se aplică atunci cînd se urmărește obținerea unui produs de calitate superioară. Gliceridele obținute sînt mai puțin colorate, prezintă un gust plăcut, miros fin și reacție neutră. Randamentele obținute sînt mici, deoarece prin acest procedeu nu se asigură desfacerea lipidelor din complexele lipido-proteice, existente în celulele organelor sau țesuturilor supuse presării, decît în măsură mai mică. Prin acest procedeu se obțin uleiurile de ricin, in, măsline, susan.

Prin procedeul presării la cald se obțin uleiuri mai colorate deoarece pot avea loc degradări parțiale iar compușii rezultați posedă o reacție acidă, gust și miros mai pronunțat, sau alterat. În schimb, randamentele tehnologice sînt mai mari.

Ca urmare a regimului termic aplicat, acizii grași sînt rupți din legăturile lor esterice și devenind liberi împrumută aciditate crescută uleiurilor astfel preparate. Uleiul de floarea soarelui, de soia, de cacao sînt obținute prin acest procedeu.

Semințele care vor fi supuse presării sînt aduse mai întîi la o temperatură care variază, după natura materiei prime, între 75—150° și la o anumită umiditate. Acest tratament provoacă fluidizarea uleiului și totodată, coagularea componentelor macromoleculare din celule (proteine, mucilagii). În același timp, lipidele sînt desfăcute din complexele lipoproteice.

Datorită încălzirii însă, în ulei trec componenții colorați ai celulelor și substanțele care dau gustul specific.

Operația de presare constă în două faze: presarea prealabilă și presarea finală.

Presarea preliminară se face, de obicei, în prese cu șnec care extrag 25—35% din conținutul în ulei al semințelor. Turtele rămase se mărunțesc, se macină și făina rezultată se preîncălzește iarăși. Se folosesc de data aceasta mai mult prese hidraulice, de diferite tipuri, care dezvoltă presiuni de la 300 la 400 atmosfere.

Turtele rămase de la a doua presare (șroturi) mai conțin încă 5—10% ulei gras.

Unor produse li se aplică procedeul rafinării care constă în separarea impurităților, prin operații de sedimentare și filtrare, congelare și filtrare, sau prin trecerea peste caolin sau pămînturi absorbante. Procesul de rafinare cuprinde patru faze principale și anume: dezmucilaginarea, neutralizarea, decolorarea, dezodorizarea.

Pentru grăsimile destinate utilizării farmaceutice nu se admite decolorarea chimică, cu ajutorul oxidanților (bicromat sau permanganat de potasiu, perborat de sodiu, albire cu clor).

Acizi grași % din

		$c_{14:0}$	$c_{15:0}$	$c_{16:0}$	$c_{16:1}$	$c_{18:0}$	$c_{18:1}$	$c_{18:2}$	$c_{18:3}$	$c_{22:0}$	$c_{22:1}$
Apocynum cannabinum	S.L.	—	—	14,9	0,6	0,6	1,0	2,2	69,4	11,9	—
	T.G. răd	0,3	—	7,5	0,7	0,9	4,8	71,9	13,9	—	—
semințe	S.L.	—	—	4,5	0,4	1,9	19,1	64,4	9,7	—	—
	T.G.	0,1	—	3,9	0,3	2,7	19,3	64,2	9,5	—	—
Calendula officinalis semințe	S.L.	0,2	—	4,4	0,3	2,2	12,5	47,3	33,1	—	—
	T.G.	0,2	—	4,2	0,7	2,5	13,4	46,0	33,0	—	—
Inula helenium răd.	S.L.	urme	—	17,5	0,7	urme	7,9	63,7	4,0	—	—
	T.G.	0,6	0,8	13,7	3,2	urme	14,7	56,2	7,3	—	—
Matricaria recutita flori	S.L.	1,0	—	11,1	—	2,9	9,4	64,5	4,7	4,5	1,9
	T.G.	1,4	—	8,1	—	3,1	7,7	68,2	2,4	2,7	6,4
Tanacetum vulgare flori	S.L.	0,3	—	5,5	1,9	1,0	16,3	64,4	1,8	—	—
	T.G.	0,3	—	4,2	0,7	1,3	19,6	69,1	2,5	—	—
Althaea officinalis rădăcini	S.L.	0,4	—	9,6	—	2,5	20,1	63,4	3,4	—	—
	T.G.	1,0	—	11,5	—	3,4	23,6	55,3	3,0	—	—
Valeriana officinalis rădăcini	S.L.	urme	—	16,4	2,9	urme	11,9	55,1	13,7	—	—
	T.G.	urme	—	14,6	3,8	2,1	10,3	58,2	11,0	—	—
	A.L.	urme	—	18,2	3,8	urme	23,3	38,8	11,0	—	—

S.L. = suma lipidelor; T.G. = trigliceride; A.L. = acizi grași liberi

Uneori, fără a se recurge la o adevărată rafinare, se aplică numai o tratare cu alcalii. Acest procedeu produce și o ușoară saponificare însoțită de pierderi în substanță grasă.

2. *Topirea și fierberea cu apă*. Se utilizează pentru obținerea grăsimilor animale sau a uleiului de palmier și se efectuează în blaze mari, încălzite direct, prin foc deschis sau cu vapori de apă supraîncălziți, în manta (instalații din abatoare).

3. *Extracția cu solvenți*. Această metodă se desfășoară ca și la obținerea uleiurilor volatile (vezi capitolul). Solvenții cei mai utilizați sînt: benzina de extracție, sulfura de carbon, cloroformul etc. Randamentele acestui procedeu sînt cele mai mari, dar produsele obținute sînt de calitate inferioară. Acest procedeu este utilizat în deosebi pentru fabricarea uleiurilor industriale și mai puțin a celor pentru uz farmaceutic sau alimentar.

Sînt supuse extracției cu solvenți volatili, în primul rînd, turtele rămase de la presare, cînd se ajunge la o astfel de epuizare a materialului vegetal încît acesta mai păstrează cel mult 10% din conținutul de ulei, inițial.

Extracția are loc prin procedeul difuziunii sau al îmbogățirii succesive. Pentru aceasta, solventul traversează mai multe difuzoare de extracție, dispuse în serie. Difuzoarele au forma unor cilindri verticali, din oțel inoxidabil, prevăzute cu un fund dublu, perforat, pe care se dispune materia primă și prin care solventul circulă de sus în jos (vezi fig. 387.)

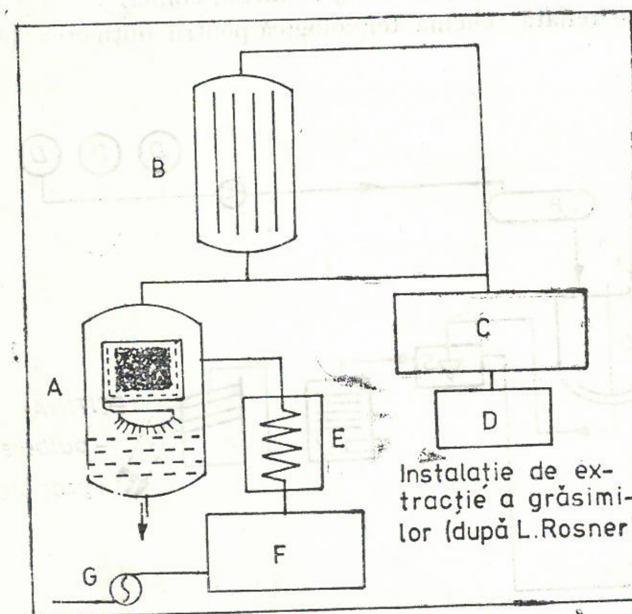


Fig. 387 — Instalație de extracție cu solvenți

4. De un număr de ani, sînt utilizate drept solvenţi pentru extracţia industrială a uleiurilor grase, gazele supracritice. Astfel de gaze sînt, în stare comprimată, solvenţi excelenţi pentru uleiuri vegetale, putînd fi uşor eliminate din extract, prin simpla aducere la presiunea atmosferică, fără restant în ulei.

La început utilajele pentru lucru sub presiune erau scumpe şi complicate în ce priveşte construcţia. Între timp, prin creşterea costului hexanului şi a altor solvenţi de extracţie, la care s-a adăugat criza energetică, a făcut să se reia această problemă. Totodată, consumatorii au devenit tot mai sensibili la reziduurile din uleiuri.

Se folosesc gazele supracritice în măsura în care ele prezintă temperaturi critice în jur de 100 °C. Intră în discuţie, sub acest aspect, dioxidul de carbon, oxidul de azot, etanul, propanul. Faţă de ceilalţi solvenţi organici obişnuiţi, singurul parametru variabil la aceste gaze, în plus, este presiunea (Brunner şi col., 1986).

5. *Obţinerea lecitinei.* Se obţine din produsul rezidual, cu aspect de mucilagiu, rezultat de la operaţia de desmucilaginare din timpul rafinării uleiului. Acest produs conţine încă o cantitate destul de mare de ulei gras. Pentru purificare, se agită puternic cu apă în vederea hidratării lecitinei şi prin centrifugare la cca. 20 000 rot./min., intr-un separator de mare turaţie, se separă de cea mai mare parte a uleiului. În felul acesta se obţine o lecitină brută. Aceasta poate fi degresată, în continuare, cu eter de petrol sau se dizolvă direct în alcool şi se precipită prin turnare în mai multe volume de acetonă. Redizolvarea în alcool şi reprecipitarea în acetonă, se poate repeta de atîtea ori pînă la obţinerea purităţii dorite. Se poate ajunge pînă la o concentraţie de 70 % fosfatidil-colină.

În figura 388 este redată schema tehnologică pentru obţinerea lecitinei pure.

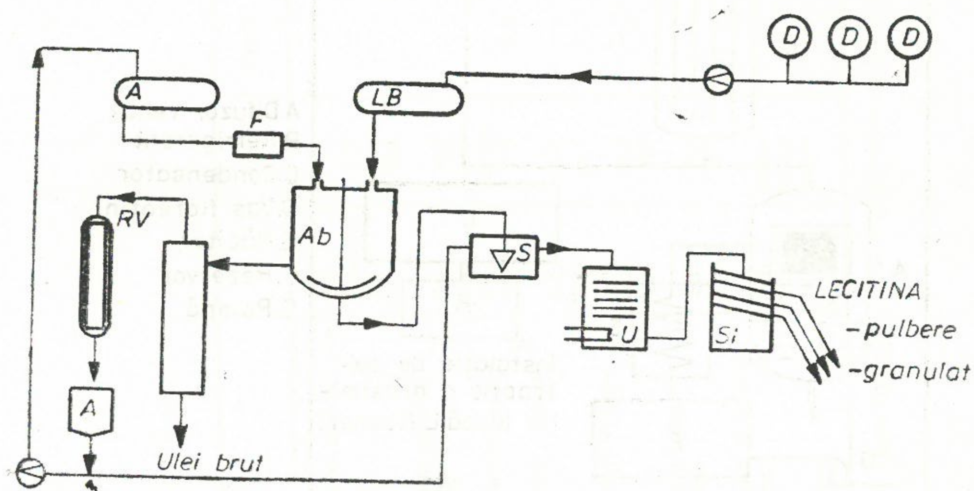


Fig. 388 — **Instalaţie pentru obţinerea lecitinei**

Proprietăţi fizice. Sînt substanţe solide, semisolide sau lichide. Au puncte de topire scăzute şi puncte de fierbere ridicate. Deoarece, de regulă, sînt amestecuri complexe nu prezintă un punct de topire net ci un interval de topire. Cel mai frecvent, petru stabilirea acestui caracter se foloseşte aparatul Ubelohde (Farmacopeea Română Ed. X-a p. 997).

Se numeşte punctul de curgere al grăsimii temperatura la care apare o protuberanţă în capătul cupei aparatului şi punct de picurare, temperatura la care prima picătură de grăsime se desprinde din cupă.

Constantele amintite se determină numai la grăsimile solide de origine vegetală sau animală. Pentru uleiurile vegetale se mai poate determina vîscozitatea.

Culoarea grăsimilor variază de la alb la gălbui, sau galben. Intensitatea culorii creşte cu numărul dublelor legături din molecula acidului gras. De asemenea, vîscozitatea şi consistenţa cresc cu gradul de saturare.

Lipidele pure nu au gust şi miros. Totuşi, datorită altor componente şi a oxidărilor posibile în prezenţa umidităţii, aerului şi luminii, se formează din acizii liberi rezultaţi prin hidroliză, peroxizi, aldehide şi cetone, cu gust şi miros caracteristic. În schema din fig. 389 este redată modul de formare a compuşilor carbonilici pornind de la hidroperoxizii acidului linolic, prin descompunerea cu ajutorul lipooxigenazei din soia şi mazăre (Sessa, 1979).

Pentru caracterizarea uleiurilor grase, prin constante fizice, în normele de calitate figurează următoarele probe:

— densitatea: se determină cel mai comod cu ajutorul picnometrului înregistrîndu-se valori între 0,8500 şi 0,9500;

— indicele de refracţie: se determină obişnuit cu ajutorul refractometrului Abbé;

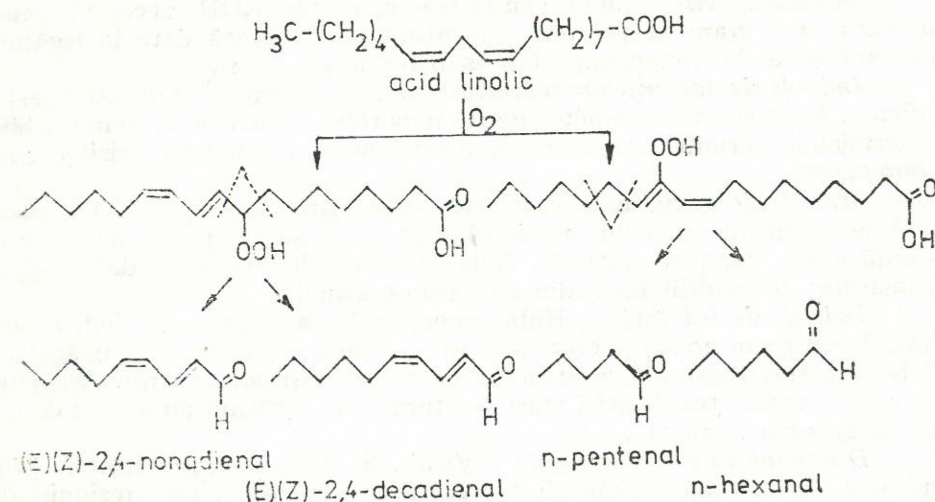


Fig. 389 — **Schema degradării acidului linolic**

— activitatea optică: puterea rotatorie se determină cu ajutorul polarimetrului, dar numai pentru acele uleiuri care deviază planul luminii polarizate (ulei de ricin, ulei de Chaulmoogra);

— spectrul IR. Tot mai frecvent se determină spectrul de absorbţie în IRP, al uleiului total, cînd se obţin date preţioase în legătură cu diverşii constituienţi chimici ai acestuia;

— spectrul UV. Măsurarea densităţii optice între 230 şi 270 nm, reprezintă o sursă de informaţii preţioasă pentru aprecierea calităţii unui ulei vegetal. Într-un ulei obţinut prin presare la rece, hidroperoxizii formaţi iniţial absorb masiv la 232 nm, iar compuşii secundari de oxidare se relevă printr-o bandă semnificativă la 270 nm. În schimb, dacă uleiul a fost rafinat şi trecut prin pămînturi decolorante, formează picuri la 260, 270, 280 nm, datorită în special trienelor şi tetraenelor. Un pic masiv la 270 nm poate fi şi indiciul rîncezirii. Se obişnuieşte să se determine, în timp, suma şi raportul între E_{232} şi E_{270}.

Caractere chimice. Am arătat mai sus că lipidele fiind constituite din amestecuri complexe de substanţe diferite sînt caracterizate prin puncte de înmuiere sau intervale de topire. Acest aspect se reflectă în faptul că şi din alte puncte de vedere, ele nu prezintă constante fizico-chimice nete şi din această cauză, în caracterizarea lor, au fost introduşi o serie de „indici", care le caracterizează şi din punct de vedere chimic.

Indicele de aciditate. Reprezintă cantitatea în mg de KOH necesară neutralizării acizilor liberi dintr-un gram de grăsime.

Indicele de aciditate are o mare importanţă practică pentru că el indică, în primul rînd, cantitatea de acizi graşi liberi aflaţi în conţinutul grăsimii. Or, într-o grăsime foarte pură, practic nu trebuie să se găsească nici urme de acizi graşi liberi. Prezenţa acestora indică o alterare. Un indice de aciditate ridicat denotă, fie că grăsimea (uleiul) a fost obţinută printr-o metodă brutală (presare la cald, topire la foc direct), sau că o conservare sau depozitare necorespunzătoare au permis hidroliza gliceridelor.

Indicele de esterificare: cantitatea în mg de KOH necesară saponificării unui gram de grăsime neutralizată. Furnizează date în legătură cu cantitatea de componenţi aflaţi sub formă de esteri.

Indicele de saponificare reprezintă suma indicilor de aciditate şi esterificare. Reprezintă un caracter foarte important, deoarece în condiţii bine determinate permite aprecierea lungimii medii a catenelor acizilor graşi componenţi.

Indicele de acetil. Este cantitatea exprimată în mg de KOH, necesară neutralizării acidului acetic obţinut prin saponificarea a 1 g substanţă grasă, complet acetilată. Indicele de acetil furnizează date asupra numărului de oxidrili liberi din structura grăsimii.

Indicele de iod (indice Hübl), reprezintă cantitatea de iod, absorbită de un gram grăsime, ceea ce este în strînsă legătură cu numărul de duble legături existente în structura acizilor graşi componenţi. Aşa cum s-a văzut, cantitatea de acizi graşi nesaturaţi are legătură directă cu caracterele grăsimii analizate.

Determinarea conţinutului în fosfatide. Se determină gravimetric prin spălarea cu acetonă a grăsimii hidratate cu apă, după care reziduul de fosfatide se usucă şi se cîntăreşte. După o altă metodă, se calcinează proba de grăsime în prezenţa oxidului de zinc cînd se formează fosfatul de zinc,

din care se dozează apoi conţinutul în fosfor. Din fosforul determinat se calculează concentraţia în fosfatide utilizînd un factor de conversie a fosforului în fosfatide.

Identificarea cromatografică. Această metodă ne dă indicaţii preţioase cu privire la compoziţia chimică a lipidelor. Se poate determina pe această cale cîte gliceride iau parte la componenţa unei grăsimi sau cîţi acizi graşi diferiţi esterifică oxidrilii glicerinei. Pentru cromatografia pe hîrtie se foloseşte hîrtia hidrofobizată cu ulei de vaselină, hidrocarburi alifatice, silicone.

Pentru cromatografia pe strat subţire se foloseşte ca suport silicagelul. Se utilizează cromatografia în fază inversată, silicagelul fiind impregnat cu ulei de vaselină sau silicon, iar ca solvent de developare folosind acidul acetic sau acetonitrilul cu 1—10% apă. Separarea trigliceridelor se face în funcţie de lungimea catenelor şi de numărul de duble legături. Se mai poate impregna silicagelul şi cu azotat de argint, cînd se produc complecşi între electronii π ai argintului şi dublele legături. Această metodă permite clasificarea lipidelor după numărul, configuraţia şi poziţia dublelor legături.

Din ce în ce mai mult se foloseşte, pentru caracterizarea grăsimilor animale şi a uleiurilor vegetale, cromatografia în fază gazoasă. Această metodă indică nu componenţa în gliceride ci în acizi graşi.

Pentru efectuarea gazcromatogramei se procedează, mai întîi, la saponificarea grăsimii şi transformarea acizilor graşi în esteri metilici. Dacă conţinutul în acizi graşi liberi din grăsime este sub 5% se realizează saponificarea prin transmetilare, cu ajutorul metoxidului de sodiu sau, mai rar, cu hidroxid de sodiu 1N în soluţie metanolică. Cînd conţinutul în acizi liberi trece de 5%, saponificarea se face cu acid sulfuric concentrat, în soluţie metanolică.

Esterii metilici ai acizilor graşi pot fi identificaţi şi cu ajutorul cromatografiei pe strat subţire.

În ce privesc fosfatidele, se pare că cea mai bună metodă de separare şi indentificare constă în cromatografia pe strat subţire. H. Wagner şi colaboratorii, au pus la punct metode cromatografice pe strat subţire, sisteme de solvenţi şi reactivi de revelare, care separă bine diferitele categorii de fosfolipide, dar şi alte substanţe lipidice alături de acestea (1960, 1970).

Determinarea insaponifiabilului. După saponificarea unei grăsimi, insaponifiabilul se poate separa, spăla şi usca şi apoi determina gravimetric. Din insaponifiabilul, ca atare, se pot izola apoi sterolii, dar şi alţi componenţi tot atît de interesanţi ca tocoferoli, carotinoide, scvalen, alcooli alifatici, parafine etc.

Toţi aceşti componenţi pot fi separaţi în indivizi chimici sau grupe de compuşi, prin cromatografie preparativă pe strat subţire, eluare cu cloroform din silicagelul răzuit de pe placă, urmată de purificarea prin diverse metode. Pentru compuşii separaţi poate fi apoi aplicată cromatografia în fază gazoasă.

În ultima vreme, insaponifiabilul unor uleiuri grase îşi găseşte din ce în ce mai mult aplicaţii în terapeutică şi cosmetică. Iată cîteva conţinuturi în insaponifiabil din unele uleiuri izolate din seminţe de rozacee mult utilizate în alimentaţie:

Uleiul vegetal	Insapon. %	Steroli %
Oleum Persicorum	0,65	0,24
Oleum Pruni armeniacae	0,44	0,11
Oleum Pruni domesticae	0,63	0,23
Oleum Pruni cerasi	1,27	0,49

Cum conţinutul în fitosteroli se pare a fi, deocamdată, cel mai apreciat, redăm conţinutul în aceste substanţe din cîteva uleiuri vegetale mai frecvent utilizate în practică:

Sortul de ulei	Steroide mg%	Sortul de ulei	Steroide mg%
Ulei de bumbac rafinat	3850	Ulei sîmburi palmier	600—950
Ulei de cocos rafinat	940	Ulei de rapiţă rafin.	2500—5720
Ulei de nuci rafinat	2060	Ulei de soia rafinat	2620
Ulei germeni porumb raf.	9520	Ulei floarea soarelui	1570—2580
Ulei de măsline brut	2000	Unt	2500
Ulei de palmier rafinat	360—380	Untură de porc	1000

Determinarea cantitativă a lipidelor. Pentru dozarea substanţelor lipidice se folosesc, aproape în exclusivitate, procedee gravimetrice. Proba de analizat este supusă extracţiei cu solvenţi volatili nepolari după care se îndepărtează solventul, reziduul se supune uscării şi se cîntăreşte la pondere constantă.

De obicei, se foloseşte pentru extracţie eterul de petrol cu punct de fierbere 40—60°C iar uscarea, pînă la pondere constantă, se face la 100—105°C.

Transformări în compoziţia lipidelor. În timpul diverselor tratamente la care sînt supuse grăsimile, pot apărea transformări ale unor componente care să schimbe proprietăţile lor iniţiale, sau, dimpotrivă, să îmbunătăţească astfel de calităţi.

În primul rînd, se pot produce interesterificări, proces prin care acizii graşi îşi schimbă locul în molecula gliceridei respective. În acest fel are loc schimbarea parţială a unora din proprietăţile grăsimilor cu care se lucrează.

De asemenea, se pot produce izomerizări ale acizilor graşi nesaturaţi, în ce priveşte configuraţia lor sterică, şi în deosebi izomerizarea acidului oleic care trece în acid elaidinic.

Unii acizi graşi nesaturaţi, ca acizii linolic şi linolenic, pot suferi procese de autooxidare cînd trec în aşa zişii acizi graşi furanoizi. Astfel de acizi au fost identificaţi în peşti, corali şi apoi şi în plantele superioare. De exemplu, cartofii conţin lipaze şi lipoxidaze care pot să închidă un ciclu furanic, ca urmare a unei structurii pseudociclice a acidului colneleic sau colnelenic, derivaţi de oxidare ai acizilor linolic şi linolenic (Jacini şi col., 1986).

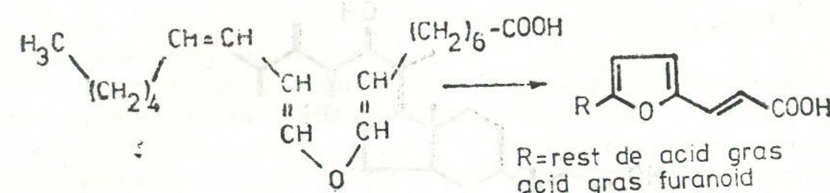


Fig. 390 — Transformarea enzimatică a unor acizi graşi nesaturaţi

Transformări enzimatice pot suferi fosfolipidele, conducînd uneori la compuşi foarte toxici aşa cum sînt lizolecitinele. În hidroliza enzimatică a fosfolipidelor intervin fosfatidazele, care sînt în număr de patru şi au fost indicate cu literele A, B, C şi D.

Luînd ca exemplu lecitina (fosfatidil-colina), în formula de mai jos sînt redate punctele de atac ale celor patru fosfatidaze. Există o poziţie preferinţială a atacului enzimatic, deoarece lecitina posedă o anume configuraţie sterică şi ca atare, pentru fiecare legătură scindată de către enzimă este necesară o anume energie de reacţie. Din aceste motive există patru enzime diferite pentru aceeaşi moleculă.

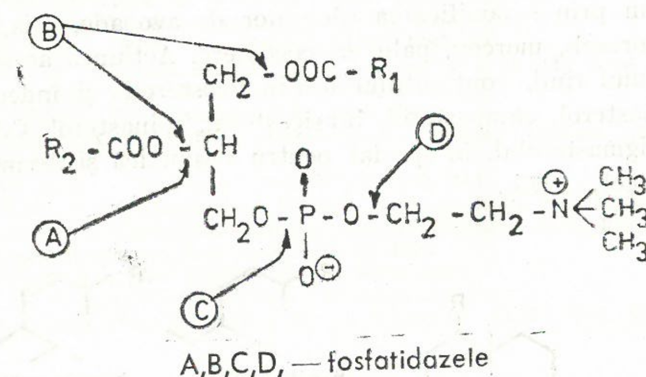
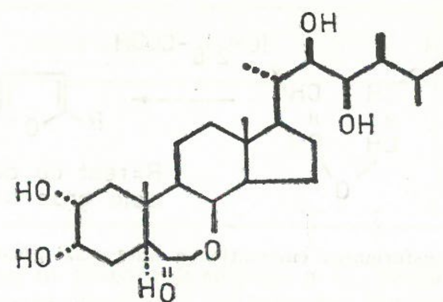


Fig. 391 — Punctele de atac a fosfatidazelor în cazul lecitinei

Despre alte transformări (degradări) ale acizilor graşi, îndeosebi datorită proceselor de oxidare, se va detalia la prezentarea uleiurilor respective.

Acţiune farmacodinamică şi întrebuinţări. Substanţele grase au multiple aplicaţii în farmacie. Posedă proprietăţi topice, emoliente sau alte acţiuni specifice. Despre astfel de acţiuni şi întrebuinţările datorate diferitelor produse cu lipide, se va discuta în partea descriptivă a capitolului.

O problemă foarte interesantă s-a pus odată cu descoperirea, în anul 1979, de către Grove şi colaboratorii săi (Nature, 1979), în napi, *Brassica napus*, a unei substanţe bioactive, cu proprietăţi de hormon de creştere şi care a fost denumită brasinolid (Adam şi col., 1987).



brasinolid

Din semințele de *Semecarpus anacardium* au fost izolați pentadecil-cateholi, care s-au dovedit a avea acțiune anticanceroasă față de culturile de celule tumorale Eagles 9KB (J. A. Hembree și col., 1978).

În 1980 s-a raportat (P. Rovesti) despre uleiul gras din fructele speciei *Melia azadirachta*, utilizată în medicina tradițională indiană. Are efecte remarcabile în tratamentul unor ulcerații cutanate, arsuri, eczeme, la care se adaugă acțiunea sinergică antimicrobiană.

Mai interesante sînt întrebuințările care se dau în ultimii ani insaponifiabilului unor uleiuri grase. În această situație sînt insaponifiabilele care se obțin prin saponificarea uleiurilor de avocado, soia, germeni de grîu și de porumb, morcov, palmier, cocos etc. Acțiunea acestora se atribuie, în primul rînd, conținutului lor în fitosteroli și îndeosebi β-sitosterol, stigmasterol, campesterol, brasicasterol, spinasterol. Cel mai estimat este stigmasterolul, în special pentru cosmetică și dermatologie (G. Proserpio și col., 1975).

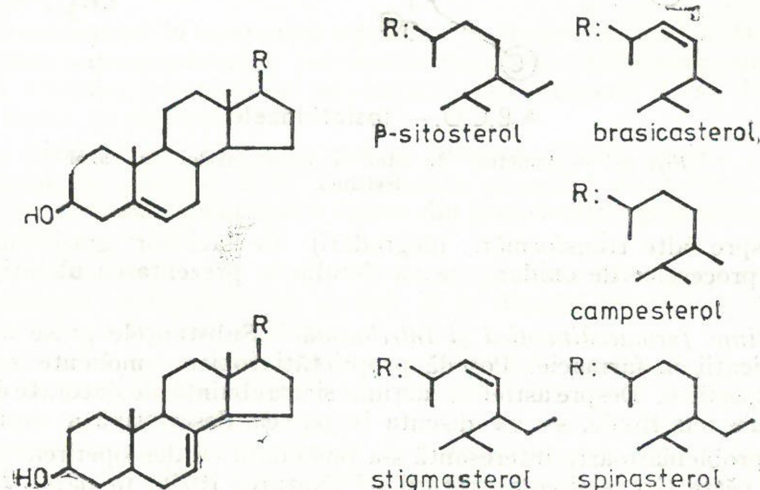


Fig. 392 — **Structurile** chimice ale β-sitosterolului, brasicasterolului, campesterolului, stigmasterolului și spinasterolului

În ce privește utilizările insaponifiabilului integral, poate fi considerat din două puncte de vedere:

— datorită rolului fotoprotector al insaponifiabilelor bogate în substanțe carotenoide, în aplicații locale sau administrate intern;

— unele insaponifiabile vegetale acționează asupra dezordinelor de la nivelul țesutului conjunctiv dermic, provocate experimental sau observate clinic. În primul caz cităm tipurile de ulei de palmier, cătină sau lucernă; în al doilea caz uleiurile de avocado, soia, germeni de porumb, măsline, toate bogate în fitosteroli. Astfel de insaponifiabile sînt caracterizate prin cea mai perfectă inocuitate.

În ceea ce privesc proprietățile lor clinice se caracterizează prin activitate geriatrică, protejînd persoanele în vîrstă de infecțiile hibernale. Insaponifiabilele de tip soia și avocado intervin în sclerodermii prin intermediul metabolismului stigmasterolului, cu condiția privării totale de corticosteroizi. Deoarece stigmasterolul în stare pură se obține greu, este înlocuit în tratamente prin insaponifiabilul de soia și avocado.

Bibliografie

1. ADAM G., MARQUARDT V. — Ztsch. Chem., 27 (2), 1987, 41.
2. BRUNNER G., FETTE S. — Anstrich., 88 (12), 1986, 463.
3. FAROOQUI J.A. — Fett. Wiss. Techn., 89 (1), 1987, 30.
4. FAROOQUI J. A., AHMAD R., FETTE S. — Anstrich., 88 (11), 1986, 451.
5. HALLO J. — Fett. Wiss. Techn., 89 (1), 1987, 2.
6. JACINI G., FETTE S. — Anstrich., 88, 1986, 290.
7. NECHIFOR M., DĂNILĂ GH. — Metabolismul lipidelor biologic active, CIMCCL, București, 1984.
8. PANOSSIAN A. G. — Rastit. Resursi, 22 (4), 1986, 441.
9. PORTER N. A. — Free Radicals in Biology, A ademic Press, New York, vol. IV, 1980.
10. POWERS D. H. — "Cosmetics, Science and Technology, M. S. Balsam, E. Sagarin, Ed. Wiley, Interscience, New York, vol. II, 1972.
11. ROVESTI P. — Riv. Ital. EPPOS, 62 (4), 1980, 205.
12. SESSA D. F. — J. Agric. Food Chem., 27, 1979, 235.
13. STOSIĆ D., GRUNOVIĆ M., MIRIĆ M. — Pharmazie, 40 (7), 1985, 505.

12.1. Oleum Cacao

Butyrum Cacao

Reprezintă uleiul obținut prin presarea la cald a semințelor arborelui *Theobroma cacao* L., din familia *Sterculiaceae*.

Fructele acestui arbore conțin numeroase semințe dispuse în pulpa mezocarpului. Fiecare sămînță este acoperită de un tegument subțire și dur sub care se găsește un endosperm redus, care pătrunde între cutele cotiledoanelor dezvoltate. Recoltarea semințelor se face după desfacerea fructelor. Se îndepărtează o parte din pulpa mezocarpului de pe semințe, după care se supun unui proces de fermentație, în gropi sau instalații speciale, la o temperatură de 35—40°C, cînd se desprind și ultimele resturi de pulpă. În acest timp semințele capătă un miros fin, un gust plăcut și o culoare cafeniu violetă. Semințele astfel obținute se supun uscării.

Pentru obţinerea uleiului, seminţele, uscate lent, se supun torefierii, îndepărtîndu-se astfel cu uşurinţă tegumentul. Totodată, prin acest proces se fragmentează şi endospermele. Acestea se presează la cald. Uleiul obţinut se filtrează tot la cald şi se toarnă în forme, obţinîndu-se astfel Oleum Cacao.

Turtele rămase de la presare se pulverizează şi aceasta constituie cacaoa.

Caractere. *Butyrum Cacao* se prezintă sub forma unei mase solide, onctuoase, de culoare alb gălbuie, cu miros plăcut şi gust de cacao. Punctul de topire este cuprins între 30—35°C.

Compoziţia chimică. *Oleum Cacao* este alcătuit din trigliceridele sau gliceridele mixte ale acizilor stearic, palmitic, oleic şi arahidonic. În orice caz, procentul de acizi graşi saturaţi trece de 70%, din compoziţia gliceridelor. În insaponifiabilul uleiului a fost identificat d-α-amirilenul (A-neo-ursan-3,12-dien).

Întrebuinţări. Constituie excipientul pentru confecţionarea supozitoarelor, globulelor şi bujiurilor. Intră în compoziţia a numeroase baze de unguente, creme şi farduri.

12.2. Oleum Olivarum

Oleum Olivarum este uleiul gras obţinut prin presarea la rece a fructelor coapte de *Olea europaea* L., din familia *Oleaceae*, arbore cunoscut sub numele de măslin. Este originar de pe litoralul Mării Mediterane, unde constituie obiectul unor întinse culturi.

Fructele de măslin sînt drupe cu aspect ovoid, de culoare verde închis sau negricioase, atunci cînd sînt coapte.

Obţinerea uleiului. Pentru prepararea uleiului se îndepărtează epicarpul subţire şi endocarpul lemnos (sîmburele). S-a determinat că mezocarpul conţine 70% ulei gras, în timp ce sămînţa doar 50%. Prin presarea la rece a fructelor coapte, întregi şi frumoase, se obţine calitatea I de ulei gras. Un ulei de calitatea II-a se obţine prin presarea la rece a fructelor neselecţionate. O a III-a calitate de ulei se obţine prin presarea la cald, iar prin extracţie cu solvenţi sau fierbere cu apă a turtelor de la presarea la rece se obţine uleiul de calitatea a IV-a. Acesta este folosit în industrie pentru fabricarea săpunurilor.

Caractere. Uleiul de măsline este un lichid galben cu nuanţă verzuie, cu gust dulce şi miros plăcut. Nu este sicativ.

Compoziţia chimică. Constituientul principal al uleiului de măsline este trioleina care trece de 80% în componenţa uleiurilor de provenienţă italiană şi spaniolă şi pînă la 70% în uleiul grecesc şi tunisian. Mai conţine, în cantităţi mici, tripalmitină şi tristearină, sau gliceride ale acizilor linolic şi arahidonic.

În măsline, în diferite faze de maturaţie, ca şi în fracţiunea insaponifiabilă a uleiului, gras, se găsesc substanţe aromatice sau terpenoidice ca : oleuropeina, olivilul şi uvaolul, pe cînd din tegument a fost izolat un izomer al acidului crategolic, denumit acid maslinic.

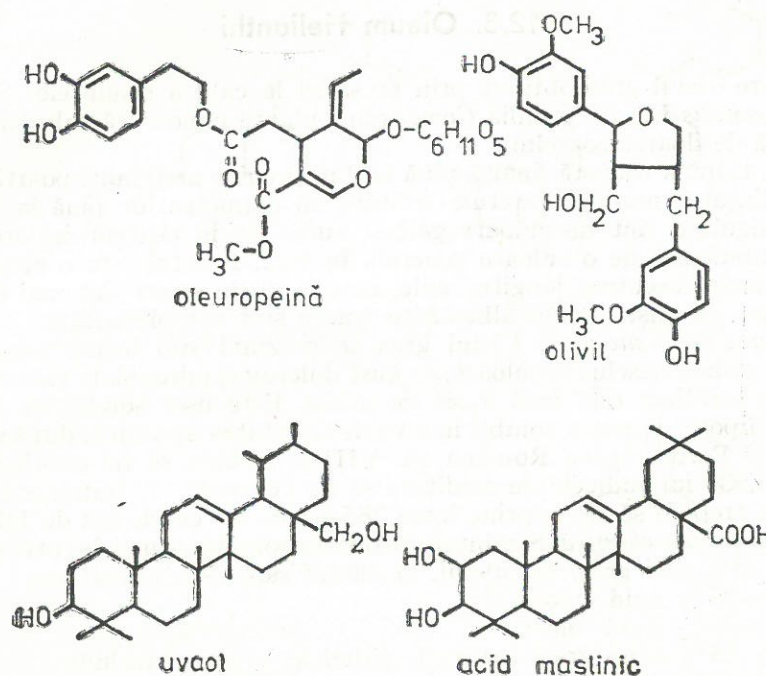
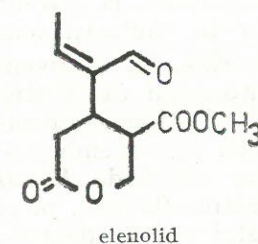


Fig. 393 — Structurile chimice ale substanţelor din fracţiunea insaponifiabilă

Din frunze şi scoarţa arborelui a fost izolat elenolidul.



Datorită unei cantităţi mici de acizi graşi liberi, uleiul de măsline are o recţie acidă. La + 6°C se prinde într-o masă albicioasă, datorită caracterelor trigliceridelor.

Întrebuinţări. Uleiul de măsline de calitate a I este utilizat pentru prepararea soluţiilor injectabile, iar cel de calitatea a II-a intră în alcătuirea unor forme galenice de tipul unguentelor. Acest ulei este utilizat şi în alimentaţie. Celelalte calităţi de ulei de măsline au doar utilizări tehnice.

Uleiul de măsline mai este recomandat bolnavilor de ulcer, administrîndu-se o lingură, dimineaţa, pe stomacul gol, iar hepaticilor şi coliticilor, 1—2 linguri dimineaţa la trezire.

Autorii bulgari Petkov şi Manolov, au determinat că frunzele de măslin posedă o acţiune hipotensivă care le situează pe locul trei, după Rauwolfia şi vîsc. După toate probabilităţile această acţiune se datoreşte oleuropeinei. Frunzele mai prezintă acţiune diuretică şi hipoglicemiantă.

12.3. Oleum Helianthi

Este uleiul gras obţinut prin presarea la cald a seminţelor de *Helianthus annuus* L., din familia *Compositae*, plantă cunoscută sub denumirea populară de floarea soarelui.

Pe tulpina robustă, înaltă pînă la 2 m şi chiar mai mult, poartă frunze ovale, dinţate, mari şi capitule solitare cu diametrul de pînă la 0,50 m. Florile ligulate sînt de culoare galben aurie iar în centrul inflorescenţei florile tubuloase, de o culoare generală închisă. Fructul este o achenă, cu cîteva muchii ascuţite, longitudinale, care la unele soiuri sînt mai deschise la culoare, ca nişte dungi albe. Alte fructe sînt complet negre.

Caracterele uleiului. Uleiul gras se prezintă sub forma unui lichid limpede galben deschis la culoare, cu gust dulceag şi miros slab, caracteristic. Uleiul neutralizat este însă lipsit de miros. Este uşor solubil în solvenţi organici lipofili şi puţin solubil în alcool. Greutatea specifică, după normele cerute de Farmacopeea Română ed. VIII-a, trebuie să fie cuprinsă între 0,920—0,930 iar indicele de aciditate să fie cel mult 1. Indicele de saponificarea trebuie să fie cuprins între 185—198, iar cel de iod de 119—136.

Compoziţia chimică. Seminţele de floarea soarelor conţin în cotiledoanele lor 35—45% ulei gras, iar uleiul, la rîndul său, este format din:

60—75% acid linolic
20—25% acid oleic
10—15% acizi graşi saturaţi, palmitic, stearic, arahidic
1% insaponifiabil

Aceşti acizi se găsesc în produsul vegetal sub formă de gliceride, dar în funcţie de condiţiile de păstrare a seminţelor, la presare rezultă şi un oarecare procent de acizi graşi liberi. la care am mai putea adăuga acizii arahidonic şi lignoceric, dar în cantităţi foarte reduse.

Fructele mai conţin lecitină, iar insaponifiabilul este constituit din carotenoide şi o serie de fitosteroli ca Δ^7-stigmastenol, Δ^7-campestenol, $\Delta^{7,24(25)}$-stigmastadienol, $\Delta^{7,24(28)}$-stigmastadienol, $\Delta^{7,9(11),24(28)}$-stigmastatrienol, iar cu ajutorul dializei prin membrană de cauciuc a fost izolată 3—β-sitosterol-glucozida. Din uleiul de *Helianthus angustifolius* a fost izolată himenoxina, o tetrametoxi-flavonă, pe cînd în tegumentul seminal al fructelor de floarea soarelui a fost identificat acidul clorogenic (acid heliantic) şi cafeic.

Întrebuinţări. Uleiul de floarea soarelui obţinut prin presarea la rece este utilizat pentru prepararea uleiului purificat (Oleum Helianthi purificatum) şi uleiul sterilizat care servesc la obţinerea soluţiilor injectabile uleioase. În prezent, aceste ultime două sorturi se obţin din uleiuri de presare la cald şi rafinat. Mai serveşte, de asemenea, la prepararea uleiului de măserariţă (Oleum Hyoscyami) şi a linimentului volatil (Linimentum Ammoniatum).

Condiţii de puritate cerute de Farmacopee. Farmacopeea Română ed. X-a cere controlarea identităţii uleiului de floarea soarelui pentru a evita posibilitatea substituirii sale cu alte uleiuri.

Uleiul de bumbac: absenţa acestui ulei se determină prin lipsa colorației roşii care apare la încălzirea sa cu o soluţie de sulf, în sulfură de carbon şi piridină.

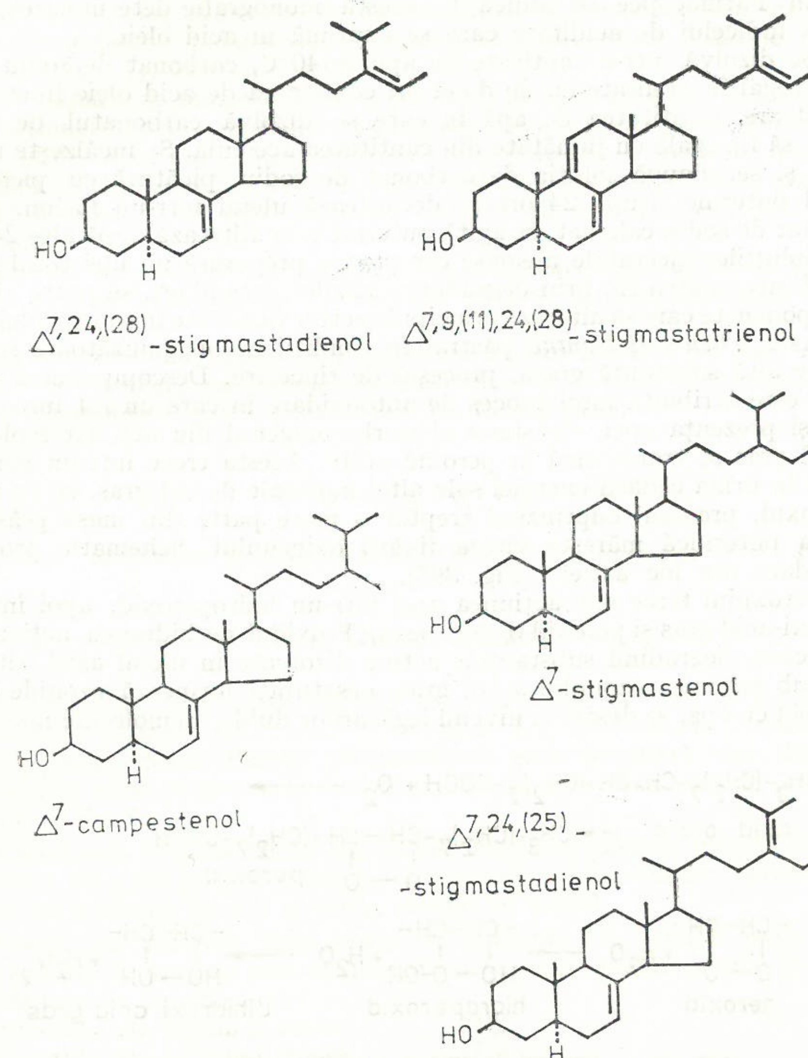


Fig. 394 — Structurile chimice ale sterolilor din fracţiunea insaponifiabilă a uleiului de floarea soarelui

Uleiul de cînepă: nu trebuie să se schimbe coloraţia la tratarea cu acid azotic fumans.

Uleiul de crucifere: la tratarea cu o soluţie eterică de azotat de argint, la întuneric şi repaos, nu trebuie să se brunifice sau să depună un precipitant brun. Reacţia este posibilă ca urmare a interacţiunii dintre sulful conţinut în glicozinoloate (substanţe frecvent prezente în compoziţia fructelor de crucifere) şi ionul de argint.

Oleum Helianthi neutralisatum. Deoarece la noi în ţară, uleiul de măsline reprezintă un material de import, se prepară soluţiile injectabile uleioase cu ajutorul uleiului de floarea soarelui pregătit în mod special.

În Farmacopee se indică la acestă monografie determinarea, mai întii, a indicelui de aciditate care se exprimă în acid oleic.

Se dizolvă într-o cantitate de apă la 40°C, carbonat de sodiu cristalizat, egal în greutate cu de două ori cantitatea de acid oleic liber găsit prin titrare. Cantitatea de apă în care se dizolvă carbonatul de sodiu trebiue să fie egală cu jumătate din cantitatea acestuia. Se încălzește uleiul la 40° și se adaugă soluția de carbonat de sodiu, picătură cu picătură, agitînd puternic. După 24 ore se decantează uleiul într-un flacon, peste 5 g sulfat de sodiu calcinat, se agită puternic și se filtrează după alte 24 ore.

Soluțiile injectabile uleioase cer pentru preparare un ulei total lipsit de aciditate pentru că, prin degradarea acizilor graş liberi, se poate ajunge la componenete care să altereze principiile active dizolvate în soluția uleioasă.

Asfel, *Oleum Helianthi*, păstrat în condiții necorespunzătoare suferă, ca orice altă substanță grasă, procesul de rîncezire. Descompunerea gliceridelor este atribuită unui proces de autooxidare în care un rol important il are și prezența apei. Grăsimea absoarbe oxigenul din aer, iar molecula de acid gras se transformă în peroxid activ. Acesta trece într-un peroxid normal în urma cedării energiei sale altei molecule de cid gras, ce va trece în peroxid, procesul cuprinzînd treptat o mare parte din masa grăsimii. Lumina puternică mărește viteza fixării oxigenului. Schematic procesul de oxidare are loc astfel: (Fig. 395).

Peroxidul trece sub acțiunea apei într-un hidroperoxid, apoi într-un dihidroxi-acid gras și peroxid de hidrogen. Proxidul de hidrogen acționează după aceea, degradînd substanțele active dizolvate în uleiul asfel alterat.

Sub acțiunea ozonului acizii grași nesaturați formează ozonide care, în contact cu apa, se desfac la nivelul legăturilor duble, în molecule mai mici.

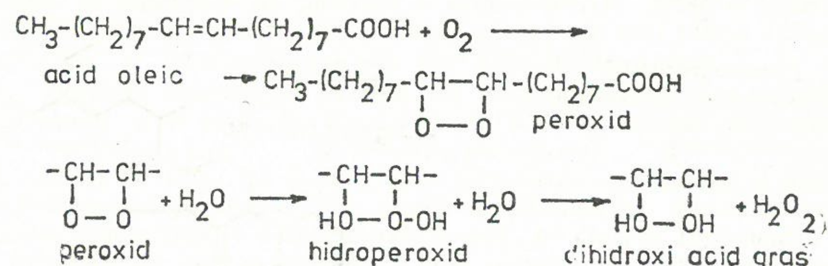


Fig. 395 — Procesul de oxidare a acidului oleic

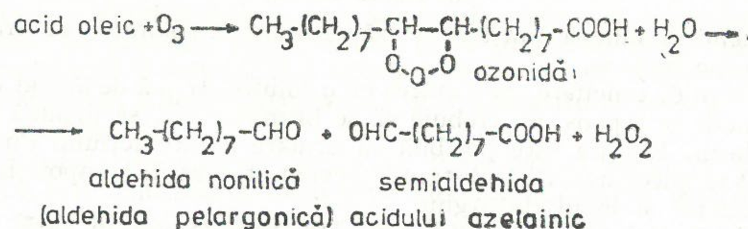


Fig. 396 — Formarea de ozonide care se desfac în aldehide și semialdehide

În fazele mai avansate ale autooxidării, se formează sub acțiunea H_2O_2, din aldehida pelargonică și semialdehida acidului azelainic, acizii corespunzători (J. Martonfi, 1957).

Nu numai apa oxigenată dar și perixozii acizilor grași, cît și ozonidele, pot să acționeze direct asupra altora componente, aflațe în soluție uleioasă, pe care le oxidează în mod corespurzător. În felul acesta, o grăsime alterată, chiar fără ca din punct de vedere organoleptic să arate modificări, poate să conducă la inactivarea unui preparat, obținut, de altfel, în cele mai bune condițiuni.

În țara noastră, se folosește în scopuri farmaceutice, uleiul de floarea soarelui obținut prin presare la cald, dar care se rafinează în mod corespunzător.

În extractul metanolic din tijele de floarea soarelui au fost izolați derivați de cromen, ca desmetoxi-encecalina și desmetoxi-encecalol, cu valoare chemotaxonomică pentru familia Compositae.

Bibliografie

1. VARGA E., SZENDREI K., DINYA Z., REISCH J. — Fitoterapia, 55 (5), 1984,307

12.4. Oleum Sesami

Reprezintă uleiul gras obținut prin presarea la rece a semințelor de *Sesamum indicum* D.C. (sin. *S. orientale* L.), din familia *Pedaliaceae*, numit popular susan. Planta producătoare este originară din China și India și este mult cultivată în Indonezia, Africa, dar mai ales în America Centrală și de Sud.

Caracterele uleiului. Este un lichid limpede, uleios, galben deschis la culoare, cu gust plăcut, dulceag, și lipsit de miros. Oleum Sesami este miscibil cu solvenți lipofili și puțin solubil în alcool.

Compoziția chimică. Este bogat în gliceride ale acizilor oleic și linolic. Alături de acestea mai conține, în diferite proporții și alte gliceride sau componente lipoidice ca:

gliceride ale acidului oleic	50%
gliceride ale acidului linolic	37%
gliceride ale acidului palmitic	7%
gliceride ale acidului stearic	4%
gliceride ale acidului arahidonic	0,4%
gliceride ale acidului lignoceric	0,04%
insaponifiabil	1—1,7%

Mai conține lecitină și doi compuși lignanici sesamina și sesamolina, ultima descompunîndu-se în alți doi derivați aromatici, sesamolul și samina.

Se mai semnalează apoi prezența, în cantități mici, a vitaminelor B, D, E, F.

Identificare. Uleiul de susan încălzit cu o soluție acidă de zahăr trebuie să coloreze stratul acid în roșu.

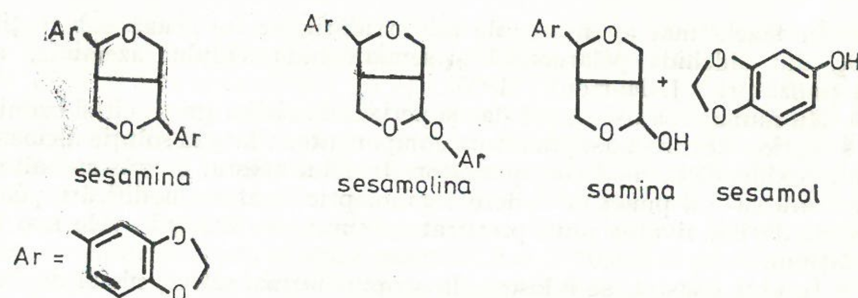


Fig. 397 — Structurile chimice ale compuşilor lignanici şi produşilor de descompunere

Întrebuinţări. Oleum Sesami se utilizează la prepararea unor soluţii injectabile uleioase şi este un înlocuitor al uleiului de măsline. Se mai întrebuinţează ca excipient la prepararea unguentelor.

Cei doi componenţi lignanici, sesamina şi sesamolina, au proprietatea de a mări toxicitatea piretrinelor, principiile insecticide din *Pyrethri flos.*

12.5. Oleum Lini

Este uleiul gras obţinut prin presare la rece din seminţele de in, recoltate de la planta *Linum usitatissimum* L., din familia *Linaceae.* Seminţele de in conţin între 30—46% ulei gras.

Caractere. Oleum Lini se prezintă sub forma unui lichid dens, transparent, galben auriu, cu gust dulceag şi miros particular. Este un ulei sicativ, solubil în solvenţi nepolari, greu solubil în alcool.

Compoziţia chimică. Uleiul este format din gliceride ale acizilor linolenic (pînă la 50%), linolic (20—25%), oleic (24%), miristic, stearic şi palmitic (5—10%). S-a determinat prezenţa de acizi liberi şi a insaponifiabilului.

Identificare. Prin agitare cu acid azotic concentrat şi o soluţie de rezorcină, uleiul de in dă o coloraţie roşie pînă la violet.

Întrebuinţări. Uleiul de in se întrebuinţează la prepararea linimetului oleo-calcar (Linimentum calcis) şi a linoleatelor, care sînt esterii etilici ai acidului lino-linolenic (amestecul celor doi acizi), alcătuind ceea ce se înţelege sub denumirea de vitamină F.

Se întrebuinţează apoi în industria vopselurilor, la fabricarea linoleumului şi a diverselor preparate din cauciuc, pentru aparatura medicală.

12.6. Oleum Amygdali

Se obţine prin presarea cotiledoanelor fructelor recoltate de la specia *Amygdalus communis* Stokes *var. dulcis,* migdalul din familia *Rosaceae.* Conţine pînă la 50% ulei gras.

Caractere. Trebuie să se prezinte sub forma unui lichid limpede, galben deschis, cu gust dulceag, plăcut şi miros slab de migdale.

Compoziţia chimică. Conţine gliceride ale acizilor oleic şi linolic, în cantitate mare, şi ale acidului palmitic şi stearic, în cantitate mai mică.

Întrebuinţări. Se utilizează pentru prepararea unor soluţii injectabile uleioase, ca laxativ pentru copii, în dermatologie şi cosmetologie ca bază de unguent, dar şi pentru calităţile sale cicatrizante şi antiinflamatoare. Poate fi înlocuit cu uleiurile de piersici, prune sau cireşe, cu care se aseamănă la proprietăţi.

12.7. Oleum Sojae

Este uleiul gras care se obţine din seminţele speciei *Glycine soja* Siebold et Zucc. (sin. *Soja hispida* L.), din familia *Leguminosae,* seminţele de soia. Este o plantă herbacee acoperită de peri, cu frunze trifoliate şi flori mici albe sau violacee. La maturitate formează păstăi păroase, conţinînd cîteva seminţe sferice, alb gălbui, de mărimea unui bob de mazăre.

Caractere. Este un ulei gras cu proprietăţi asemănătoare cu cele ale uleiului de floarea soarelui.

Compoziţie chimică. Seminţele conţin 15—20% ulei gras, alături de carotenoide, glicozide ale genisteinei şi daidzeinei (izoflavone), 15—20% substanţe glucidice şi, mai ales, pînă la 50% proteine cu valoare alimentară.

Uleiul gras este format din gliceride ale acidului oleic (30%), linolic (pînă la 50%) şi linolenic (2—4%). În insaponifiabil conţine 1—5% lecitine, alături de fitosteroli (stigmasterol, β-sitosterol.).

Întrebuinţări. Uleiul de soia este larg utilizat în alimentaţie, îndeosebi în ţările Extremului Orient, de unde planta este originară. Lecitinele, care constituie fosfatide mixte ale acizilor linolic, oleic şi linolenic, purificate şi concentrate, în deosebi în componentele bogate în acizii linolic şi linolenic, sub denumirea de *Essentielle Phospholypide* (EPL), sau „fosfolipide esenţiale", fac parte din compoziţia unor medicamente cu proprietăţi venotrope (ESSAVEN), hepatoprotectoare (ESSENTIALE) sau utilizate în tulburări ale metabolismului lipidic (LIPOSTABIL). Preparatele româneşti se numesc LECITINA şi ASCOLECITINA.

Insaponifiabilul uleiului de soia a căpătat numeroase întrebuinţări intrînd în compoziţia unor preparate care ameliorează sclerodermitele şi pioreele alveolodentare, intră în compoziţia unui dermopreparat cu rol de protejare a pielei alterate sau senile. Standardizat la 48—58% acid linolic, uleiul de soia se foloseşte, chiar sub formă de baie, pentru tratamentul afecţiunilor dermice.

Bibliografie

1. GRIGORESCU EM., CIULEI I., STĂNESCU U. — Index Fitoterapeutic, Ed. Medicală Bucureşti, 1986.
2. LAMAUD E., WEPIERRE J. — Riv. Ital. EPPOS, 60 (9), 1978, 494.

12.8. Oleum Hydnocarpi

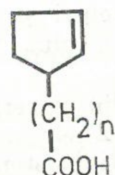
Oleum Chaulmoograe

Sub această denumire se înțelege produsul obținut prin presarea hidraulică a semințelor de *Taraktogenos kurzii* King, din familia *Flacourtiaceae*, precum și de la alte specii din aceiași familie, *Hydnocarpus wightiana* Blume, *H. anthelminthica* Pierre, *H. heterophylla* Blume și altele. Speciile producătoare sînt originare din Birmania, India și R.S. Vietnam. În ultima vreme au fost descoperite specii care produc uleiuri asemănătoare și în alte zone tropicale, ca în Sri Lanka sau unele țări africane.

Caractere. La temperatura obișnuită se prezintă sub forma unui produs moale (semisolid) ce conține și particule cristaline, în masa sa. Are o culoare galbenă sau galben brună, mirosul caracteristic, iar gustul acru.

Compoziția chimică. Semințele de *Hydnocarpus wightiana* conțin 25—30% ulei gras care este constituit din gliceride ale unor acizi grași caracterizați prin prezența unui ciclopentan nesaturat la capătul catenei care, la rîndul său, poate să fie constituită dintr-un număr variabil de atomi de carbon (tabelul 85).

TABELUL 85



Denumirea	Formula brută	n	Duble legături
acid aleprolic	$C_6H\ O_2$	0	—
acid aleprestic	$C_1{}^0H_{16}O_2$	4	—
acid aleprilic	$C_{12}H_2{}^0O_2$	6	—
acid alepric	$C_{14}H_{24}O_2$	8	—
acid hidnocarpic	$C_{16}H_2\ O_2$	10	—
acid chaulmoogric	$C_1\ H_{32}O_2$	12	—
acid hormelic	$C_2{}^0H_{36}O_2$	14	—
acid manoaic	$C_{16}H_{26}O_2$	10	$\Delta^4\Delta\ \Delta$
acid gorlic	$C_1\ H_3{}^0O_2$	12	$\Delta\ \Delta$
acid oncobic	$C_2{}^0H_{34}O_2$	14	$\Delta\ \Delta i$

Gliceridele acizilor nesaturați au fost găsite, în deosebi, în uleiul extras din semințele speciilor africane ca *Onguekoa gore*, *Oncoba echinata* Oliver, *Caloncoba glauca* Gilg., *Lindakeria dentata*.

Gliceridele acidului hidnocarpic pot să constituie pînă la 50% din compoziția uleiului, iar cele ale acidului chaulmoogric pînă la 25%, frecvent însoțit de izomerul său acidul gorlic, dar uneori și acidul chaulmoogric poate deveni constituientul major.

În ulei au mai fost identificate gliceride ale acizilor sapucainhic, taraktogenic și izogadoleic.

Întrebuințări terapeutice. Oleum Hydnocarpi este un vechi remediu antilepros. Are o puternică acțiune asupra mucoaselor și poate provoca intoxicații acute, de aceea se prepară esterii etilici sau derivații oxidați ai acizilor chaulmoorgic și hidnocarpic, obținuți prin saponificare. Este demn de menționat că acțiunea farmacodinamică a uleiului se datorește acizilor grași ciclici și nu unui component al fracțiunii insaponifiabile, ca în cazul altor uleiuri (K. Paech, M. V. Tracey, 1955). Pe de altă parte, se consideră că acțiunea bactericidă față de *Mycobacterium leprae* s-ar datora configurației sterice a acizilor nesaturați menționați.

În afară de tratamentul leprei, uleiul de șolmogra, dar mai ales șolmogratul de etil, se recomandă în lupus eritematos, micoze fungoide, tuberculoză pulmonară și laringiană, în tratamentul trachomului, pe cale intramusculară.

Bibliografie

1. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U. — Farmacognozie, Ed. IMF—Iași, vol. III, 1977.
2. TEVINI M., LICHTETNTHALER H. K. — Lipids and Lipid polymers in Higher Plants, Springer Vlg., Berlin, Heidelberg, New York, 1977.

12.9. Oleum Ricini

Uleiul de ricin

Este uleiul gras obținut prin presarea la rece a semințelor decorticate de *Ricinus communis* L., din familia *Euphorbiaceae*, specie denumită popular ricin sau căpușă. Planta este originară din Africa de Nord și unele țări Sudasiatice.

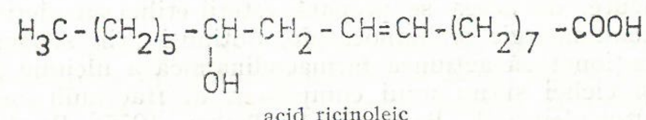
Obținerea uleiului. Uleiul se obține din semințele care, în prealabil, au fost decorticate cu mașini special construite. Miezul se sfarmă și se presează la rece cînd se obține 42—56% ulei gras. Odată cu uleiul trece, însă, în presat și toxalbumina, existentă în cotiledoane, foarte toxică și care poartă denumirea de ricină.

Pentru îndepărtarea toxalbuminelor de tipul ricinei, uleiul astfel obținut este supus unui tratament cu un curent de vapori supraîncălziți cînd acestea vor coagula. Apa reținută de ulei se îndepărtează prin distilare. Uleiul astfel tratat, se trece sub presiune prin cărbune sau pămînt decolorant cînd se realizează și îndepărtarea ricinei. Din turtele rămase se mai poate obține, prin presare la cald sau cu ajutorul solvenților organici (sulfură sau tetraclorură de carbon), un ulei de calitate inferioară, utilizat mai mult în tehnică.

Caracterele uleiului. Uleiul de ricin este un lichid vîscos, aproape incolor sau gălbui, cu miros și gust particular. Densitatea sa este cuprinsă între 0,956—0,966. La 0°C se tulbură iar la —16° se prinde într-o masă albicioasă, de consistență moale. Este solubil în alcool absolut, acid acetic, eter și cloroform.

Farmacopeea Română Ed. X-a prevede o probă de solubilitate conform căreia un mililitru ulei trebuie să se dizolve complet, la 20°C, într-un mililitru de alcool.

Compoziţia chimică. Uleiul de ricin conţine 80% ricinoleină, glicerida acidului ricinoleic (acid 12-hidroxi-oleic).



acid ricinoleic

Datorită oxidrilului, acidul ricinoleic este solubil în alcool, acid acetic, eter, cloroform şi insolubil în eter de petrol şi benzen.

Uleiul de ricin mai conţine gliceride ale acizilor izoricinoleic stereoizomer, stearic, hidroxistearic, dihidroxistearic.

Oleum Ricini dă aceeaşi reacţie cu acidul azotic şi rezorcină ca şi Oleum Lini.

Utilizări terapeutice. Uleiul de ricin se întrebuinţează ca purgativ, pentru copii în doze de 5—10 g, iar pentru adulţi 30—50 g. Din cauza gustului neplăcut se prescrie în capsule gelatinoase. Acţiunea purgativă se datoreşte acidului ricinoleic şi stereoizomerului său formaţi ca urmare a saponificării enzimatice la nivelul duodenului.

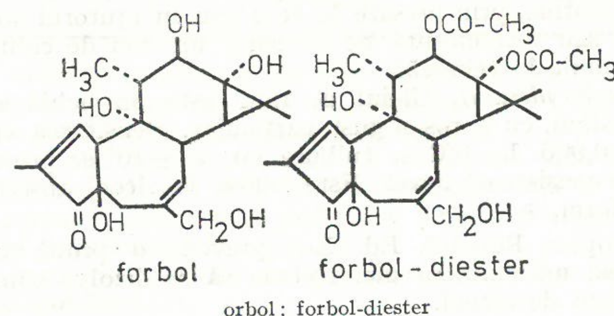
Se utilizează şi extern pentru prepararea unor unguente întrebuinţate în chirurgie, pentru cicatrizarea rănilor. Cu uleiul de ricin se prepară Collodium elasticum, pentru obţinerea unor membrane elastice. Industrial, uleiul de ricin se mai întrebuinţează pentru gresarea motoarelor de avion.

12.10. Oleum Crotonis

Este uleiul care se obţine prin presarea la rece, sau la cald, a seminţelor decorticate sau nedecorticate de *Croton tiglium* L., din familia *Euphorbiaceae,* arbore originar din Djava şi India. Conţin, în cotiledoane, 50—60% ulei gras.

Caractere. Uleiul de croton este un lichid limpede, galben sau galben brun; cu timpul devine roşu brun. Are un gust iute, persistent şi iritant, iar mirosul este particular, neplăcut. Se dizolvă în toţi solvenţii organici. Este un ulei sicativ.

Compoziţia chimică. S-a determinat prezenţa gliceridelor acizilor oleic (37%), linolic (19%), palmitic, stearic, miristic, lauric, arahidonic, crotonic şi tiglic. Uleiul mai conţine o rezină, crotonrezina, cu mare putere vezicantă şi o substanţă terpenoidică, forboldiesterul, sau diesterul acetic al forbolului.



orbol ; forbol-diester

În ulei se mai găsesc şi două toxalbumine care pot trece în ulei. Acestea sînt crotonalbumina şi crotonglobulina, denumite global „crotină", comparabilă cu ricina.

Întrebuinţări. Uleiul de croton este un revulsiv energic utilizat, sub formă de unguente şi fricţiuni, în sciatică, artrite, reumatism, bronşite, pneumonii etc. De asemenea, este un purgativ drastic în doze de 1—2 picături, administrat în ulei de migdale sau de ricin. Utilizarea în medicina umană şi-a pierdut din importanţă, fiind folosit, în schimb, în medicina veterinară.

Se pare că acţiunea farmacodinamică se datoreşte, în cea mai mare măsură, forboldiesterului care este un iritant al pielii, vezicant şi cocarcinogen.

Cu multă eficienţă, uleiul de croton mai este utilizat în lucrările de laborator cu caracter farmacodinamic.

12.11. Cera Copernicae
Ceara de Carnauba

Este produsul obţinut de la o specie de palmier, *Copernicia cerifera* Fabr., arbore originar din Brazilia.

Obţinerea produsului. Ceara de Carnauba se obţine astfel: mugurii terminali ai arborelui se taie cînd încep să se desfacă frunzele. Aceştia se fragmentează, se usucă şi se agită puternic în interiorul unui tambur cilindric. Pulberea gălbuie care se scutură se adună, se topeşte şi se toarnă în forme.

Caractere. Se prezintă sub forma unei mase galben verzui sau brune, friabilă, strălucitoare în spărtură, solubilă în solvenţi organici. Prin înălbire poate căpăta aspectul cerei albe.

Compoziţia chimică. Conţine esteri ai unor acizi graşi superiori, cu 25—31 atomi de carbon, cu alcoolul miricilic. Conţin 50% cerotat de miricil, apoi alcool cerilic şi acid cerotic.

Întrebuinţări. Singura utilizare a cerei de Carnauba este pentru lustruirea drajeelor.

12.12. Adeps Lanae anhydricus

Produsul este constituit din grăsimea obţinută dé pe lîna oilor, *Ovies aries,* din familia *Ovidae.*

Conţinutul lînei în lanolină poate varia în limite foarte largi (2—20%) şi aceasta în raport cu rasa animalelor, vîrsta, sexul, originea geografică şi sezonul cînd au fost tunse. Fiind în funcţie de metabolismul pielii animalelor şi compoziţia lanolinei poate să difere după condiţiile menţionate mai sus.

Obţinerea lanolinei. Lîna se spală cu apă pentru îndepărtarea sărurilor minerale, apoi cu hidroxizi alcalini pentru degresare. Se obţine astfel usucul.

Procedeele mai moderne prevăd spălarea cu detergenţi care, prin centrifugare, conduc direct la uscare.

În apele alcaline de la spălarea lînei trec săpunurile cît şi fracţiunile insaponifiabile, emulsionate. Un sistem de separare apelează la centrifugare cînd săpunurile se separă de insaponifiabil, dar se mai poate proceda şi prin precipitarea lor cu sulfat de magneziu sau clorură de calciu. Cel mai bun sistem prevede, însă, tratarea cu acid sulfuric cînd acizii graşi sînt puşi în libertate şi se ridică la suprafaţă antrenînd astfel şi insaponifiabilul. Se purifică apoi prin topire şi filtrare.

Pentru îndepărtarea componenţilor acizi se retransformă în săpunuri iar separarea insaponifiabilului se realizează prin extracţie cu eter de petrol sau acetonă. O bună purificare se face prin filtrare pe argilă sau cărbune şi distilare sau antrenare cu vapori, în vid. Decolorarea se mai poate efectua cu bicromat în mediu acid, permanganat, clor etc., procese urmate de o îndelungată spălare cu apă. O astfel de lanolină, decolorată cu oxidanţi, nu estė admisă însă în practica farmaceutică. În figura 398 este redată, după Fawaz, o schemă de preparare a lanolinei farmaceutice.

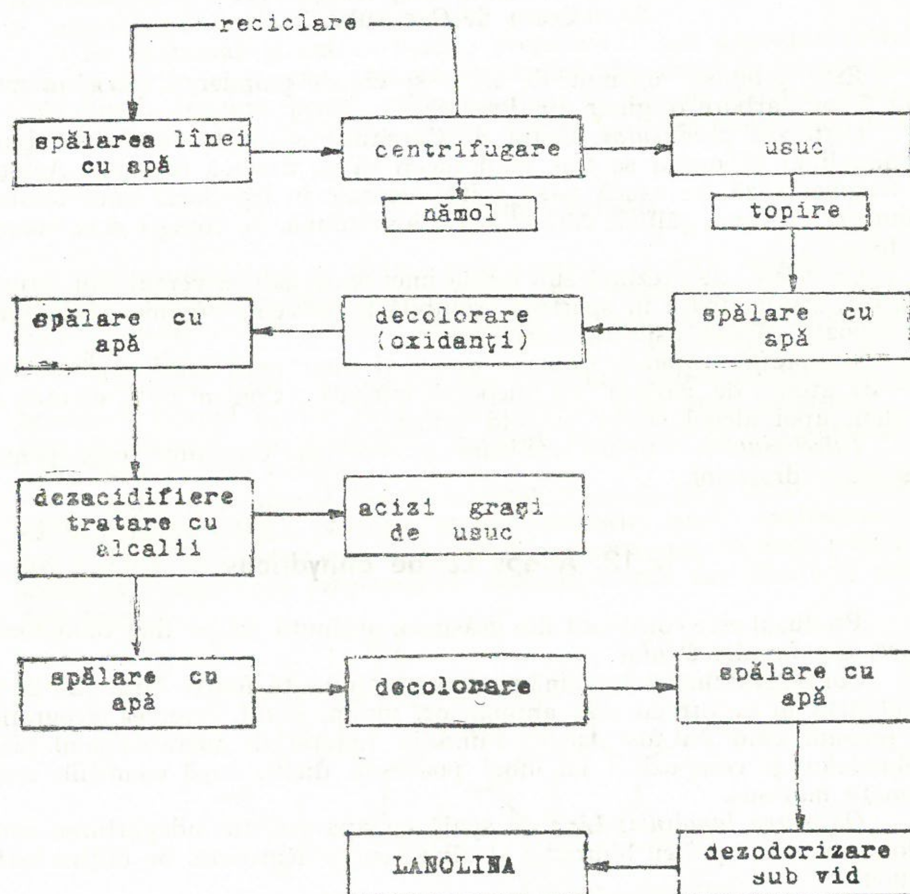


Fig. 398 — Schema de preparare a lanolinei

Caractere. Lanolina se prezintă sub forma unei mase moi, vîscoase de culoare galbenă sau galben cenuşie. Cînd este bine purificată prezintă un miros slab, particular. Punctul de topire este cuprins între 36—42 °C. Indicele de aciditate nu trebuie să depăşească valoarea 1, cel de saponificare 94—106, iar indicele de iod să fie cuprins între 13 şi 32. Este insolubilă în apă, greu solubilă în alcool, uşor solubilă în eter, acetonă, benzen, cloroform, sulfură de carbon. Prin triturare cu apă înglobează o cantitate dublă, din aceasta, fără a-şi pierde consistenţa.

După datele din literatura de specialitate, o bună lanolină anhidră prezintă următoarele caracteristici:

umiditate	0,1 %
densitate	0,834—0,892
indice de refracţie	1,4700—1,4750
indice de peroxid max.	6
punct de picurare	36—42
indice de saponificare	94—106
indice de aciditate max.	1
indice de iod	18—32

Farmacopeea Română Ed. X-a prezintă monografia Adeps Lanae hydrosus care este o lanolină cu 25 % apă.

Compoziţia chimică. Conţine 60 % acizi graşi, cerotic, lanoceric şi lanopalmitic, esterificaţi cu alcool cerilic şi cetilic, cu colesterol, lanosterol, γ-lanosterol, dihidrolanosterol şi agnosterol. Partea insaponifiabilă este formată din alcooli liberi, hidrocarburi parafinice şi cetone steroidice.

Într-un studiu sistematic, F. Fawaz (teză doct., 1971) a reuşit să pună în evidenţă un mare număr de componenţi ai lanolinei, ceea ce demonstrează compoziţia sa deosebit de complexă. Diferitele categorii de substanţe identificate de Fawaz, sînt redate mai jos:

Hidrocarburi

42 compuşi cu catenă normală de la C_9 la C_{30}
64 compuşi cu catenă ramificată de la C_{16} la C_{18}

Acizi graşi

— liberi, saturaţi, nehidroxilaţi

24 compuşi cu catenă normală de la C_{12} la C_{44}
18 compuşi izo de la C_{12} la C_{44}
17 compuşi anteizo de la C_{13} la C_{45}

— esterificaţi, saturaţi, nehidroxilaţi

27 compuşi cu catenă normală de la C_8 la C_{38}
17 compuşi izo de la C_8 la C_{40}
18 compuşi anteizo de la C_7 la C_{41}

— nesaturaţi, monoetilenici

17 compuşi normali de la C_{13} la C_{29}
15 compuşi izo de la C_{12} la C_{40}
14 compuşi anteizo de la C_{13} la C_{29}

— esterificaţi, α-hidroxilaţi

23 compuşi cu catenă normală de la C_{10} la C_{32}
12 compuşi izo de la C_{12} la C_{34}
12 compuşi anteizo de la C_{11} la C_{33}

— esterificaţi, ω-hidroxilaţi

14 compuşi normali de la C_{22} la C_{36}

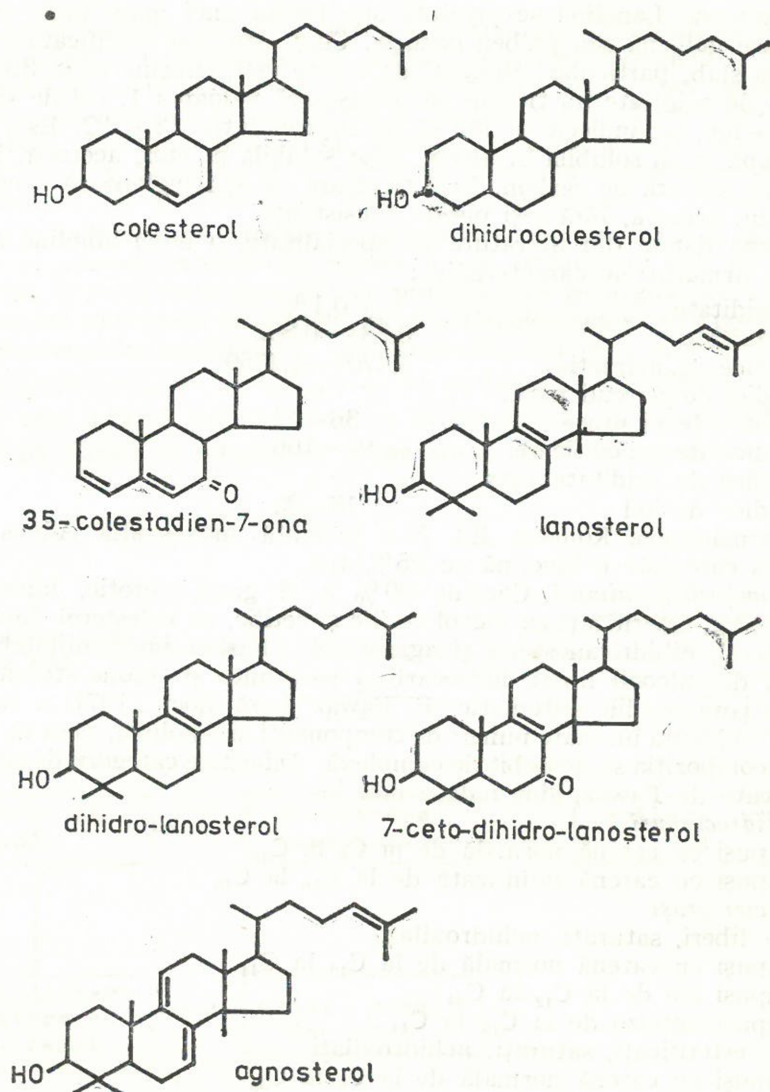


Fig. 399 — Structurile chimice ale sterolilor din compoziția lanolinei

8 compuși izo de la C_{22} la C_{36}
7 compuși anteizo de la C_{23} la C_{35}
— polihidroxilați
Alcooli
— monoalcooli alifatici
16 alcooli normali de la C_{14} la C_{35}
12 compuși izo de la C_{14} la C_{36}
10 compuși anteizo de la C_{17} la C_{35}
— 1,2-alcandioli alifatici

12 1,2-alcanoli normali de la C_{12} la C_{24}
10 1-2-alcanoli izo de la C_{12} la C_{30}
9 1,2-alcanoli anteizo de la C_{13} la C_{23}
Steroli
7-cetocolesta-3,5-diena
colesterol
dihidrocolesterol
Alcooli triterpenici
lanosterol
dihidrolanosterol
3-β-hidroxi-7-cetolanosta-8-ena
Polioli și fracțiuni nedeterminate

Reacții de control. Lanolina trebuie controlată în ceea ce privește prezența glicerinei, a săpunurilor, substanțelor oxidante și a sărurilor solubile. Umiditatea maximă admisă nu trebuie să depășească 1% iar cenușa totală să nu treacă de 0,1%.

La tratarea unei soluții cloroformice cu 1 ml anhidridă acetică și 2 picături de acid sulfuric concentrat, dă o colorație verde (reacția Liebermann-Burchardt).

Întrebuințări. Marele avantaj prezentat de lanolină, în sensul înglobării de cantități mari de apă, oferă acesteia un rol primordial între bazele de unguent, atît cele cu întrebuințări terapeutice cît și cosmetice. De asemenea, mai este folosită ca emulsionant sau ca agent de suspensie, în tehnica farmaceutică.

Își găsește o serie de aplicații în tehnică drept anticoroziv, lubrefiant etc.

12.13. Oleum Jecoris aselli

Oleum Morrhuae
Untura de pește

Este uleiul gras izolat din ficatul proaspăt al peștelui *Gadus morrhua L.* și alte specii de *Gadus*, din familia *Gadidae*, originare din apele reci ale Oceanului Atlantic de Nord.

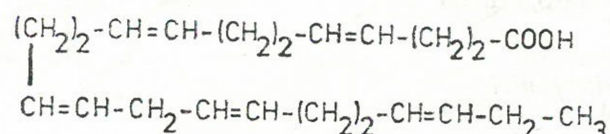
Pescuirea speciilor de Gadus se face între lunile decembrie și aprilie cînd acești pești se apropie de țărm. Cele mai mari producătoare de untură de pește sînt Rusia și Norvegia.

Obținerea. După eviscerarea peștilor, se îndepărtează vezica biliară, apoi ficatul se taie și se mărunțește după care se aduce într-o soluție concentrată de clorură de sodiu care se supune electrolizei. În felul acesta are loc dezintegrarea celulelor.

Electrolizatul se încălzește cu vapori de apă la 50 °C după care uleiul eliberat se centrifughează. Prin răcirea uleiului la −5 °C, se depune un stearopten format din gliceridele acidului stearic, care se separă prin filtrare, rămînînd untura de pește terapeutică.

Caractere. Este un lichid limpede, galben deschis la culoare, cu miros de pește și gust caracteristic. Untura de pește este mai puțin sicativă decît uleiurile vegetale, este solubilă în alcool, eter și sulfură de carbon iar densitatea sa este cuprinsă între 0,922 și 0,932.

Compoziţia chimică. 85 % din totalul gliceridelor din compoziţia unturii de peşte provin de la acizii clupanodonic, arahidonic, terapic, gadoleic, jecoleic, oleic; 15 % sînt gliceride ale unor acizi saturaţi ca palmitic, miristic, stearic.



acid clupanodonic

Insaponifiabilul, care ajunge pînă la 1,5 %, este format din colesterol şi vitaminele A, D şi E.

Untura de peşte trebuie să conţină 600 U.I./g vitamină A şi 85 U.I./g vitamină D.

În afara acestor componente de bază, untura de peşte mai conţine o serie de compuşi foarte diferiţi ca structură chimică. Astfel, s-au determinat combinaţii organice care conţin în molecula lor brom şi iod, lecitine şi fosfolipide, amine de tipul butilaminei, hexilaminei şi tiraminei. În cantităţi reduse s-au determinat meruina şi azelaina, două substanţe aparţinînd clasei ptomainelor. În cantităţi, de asemenea infime, s-a stabilit prezenţa şi a unor acizi biliari. S-a mai pus în evidenţă un pigment (lipocromul) care serveşte la identificarea unturii de peşte. În plus, s-au identificat substanţe cu funcţie cetonică şi acţiune antibiotică.

Reacţii de identificare. La tratarea unturii de peşte cu acid sulfuric concentrat se obţine o gamă de culori, de la roşu la violet şi pînă la brun.

O altă reacţie de identificare, bazată tot pe acţiunea unui acid anorganic, este cea cu acid azotic cînd se obţin coloraţii variind de la roşu intens la galben.

Sub acţiunea triclorurei de stibiu, în soluţie cloroformică, se obţine o coloaţie albastră (reacţia Carr-Price).

Controlul purităţii. După F R. IX-a se controlează prezenţa metalelor grele, a uleiurilor străine, a uleiurilor sicative şi minerale O probă lăsată timp de trei ore la 0°, nu trebuie să depună un reziduu sau să se tulbure.

Dozarea vitaminei A. Analiza cantitativă recurge la metoda fotometrică. O cotă parte de untură de peşte se saponifică cu hidroxid de potasiu, într-o pîlnie de separare, apoi se spală cu multă apă. Se extrage cu eter partea insaponifiabilă iar extractul eteric este supus, succesiv, tratamentului cu apă, hidroxid, apă. Extractul eteric, astfel purificat, se usucă pe sulfat de sodiu anhidru şi se distilă în curent de CO_2. Reziduul obţinut, în urma distilării, se dizolvă în 3 ml cloroform şi se tratează cu anhidridă acetică şi triclorură de stibiu. Se fotometrează citind extincţia la 610 nm.

Acţiune şi utilizări terapeutice. Pe baza componentelor active prezente în cantităţi mari, a vitaminelor A şi D, a elementelor minerale ca fosfor, iod şi brom, dar şi datorită rapidităţii cu care se asimilează gliceridele, untura de peşte se administrează intern în avitaminoze. Administrarea în acest scop se face fie ca atare, fie în capsule gelatinoase, sau sub formă de emulsii.

Se întrebuinţează în rahitism, subnutriţie, tuberculoză, scrofuloză, carii dentare. Sub formă de clisme, untura de peşte se administrează împotriva oxiurilor.

La noi în ţară, a fost întreprins un studiu pentru valorificarea rechinului din Marea Neagră, *Squalus acanthios,* din care s-a obţinut un produs bogat în lecitine şi vitaminele A şi D_3.

12.14. Cera flava

Este produsul constituit din secreţia hipodermică, transudată, a albinei lucrătoare, *Apis melifica,* din dreptul inelelor ventrale şi abdominale. Această secreţie străbate epiderma şi se depune pe ea sub formă de lame foliacee. Albina le adună cu ajutorul picioarelor posterioare, le mastică în filamente moi şi construieşte fagurii. Prin topirea fagurilor în apă, la fierbere, ceara se adună la suprafaţă şi se separă.

Caractere. Ceara galbenă se prezintă sub formă de plăci sau masă galbenă, cu fractură mată şi granuloasă. Uneori, la partea inferioară a fragmentelor, este mai închisă la culoare şi neuniformă datorită impurităţilor care s-au depus pe fundul vasului în care a fost topită. Produsul nu are gust, mirosul este caracteristic, plăcut, de fagure; punctul de topire este de 62—65 °C. Malaxată, între degete, nu trebuie să se sfărîme ci să se transforme într-o masă plastică.

Ceara este insolubilă în apă şi alcool rece, solubilă în cloroform, terebentină, uleiuri grase; la rece este parţial solubilă în eter şi benzen. Densitatea sa este mai mică decît a apei, 0,950—0,965.

Compoziţia chimică. Prin extracţie cu alcool fierbinte se obţine o fracţiune solubilă (18 %) numită cerină şi o fracţiune insolubilă (70—75 %) denumită miricină.

Cerina, la rîndul său, este alcătuită din două fracţiuni: una solubilă la rece, ceroleina, care se găseşte în cantitate de 3—5 % şi o parte insolubilă, cerina propriu zisă (13 %). Ceara galbenă mai conţine 40 % alcooli superiori, miricilic, cerilic, neocerilic, montanilic. Miricina este esterul acidului palmitic cu alcoolul miricilic, alături de care se găseşte o mică cantitate de stearat de miricil.

Alţi componenţi ai cerei mai sînt hidrocarburile de tipul n-heptacosan, hentriacontan, pentacosan, nonacosan (în proporţie de 12 %) şi acizii graşi cerotic, neocerotic, melisic, montanic, în cantităţi de 14—15 %. În sfîrşit, în concentraţii foarte mici, conţine grăsimi obişnuite.

Ceroleina este o substanţă aromată care conferă mirosul plăcut al cerei.

Controlul purităţii. F R. IX-a cere controlul decoloranţilor chimici, determinarea substituirii posibile cu parafină, controlul acidului stearic, determinarea colofoniului şi a săpunurilor.

12.15. Cera alba

Este produsul obţinut prin albirea cerei galbene, sub formă de foi subţiri, la soare. Aceste foi se obţin prin topire, turnare pe un tambur care se roteşte şi răcire într-un bac cu apă. Albirea cu bioxid de sulf sau apă oxigenată nu este permisă pentru ceara farmaceutică.

Caractere. Produsul se prezintă sub formă de plăci sau discuri de culoare albă sau slab gălbuie. Are un aspect uniform, fractură cristalină şi granulaţie fină. Nu posedă gust, iar mirosul este plăcut. Este însă mai dură şi mai sfărâmicioasă decît ceara galbenă iar prin malaxare nu se transformă într-o masă plastică.

Controlul purităţii. Se cere lipsa totală, din ceara albă, a clorurilor, sulfaţilor şi decoloranţilor.

Întrebuinţări. Ambele sorturi de ceară se utilizează la prepararea unguentelor, cremelor, emplastelor, ceratelor etc.

12.16. Cetaceum

Sperma Ceti, spermanţet, alb de balenă

Reprezintă produsul obţinut din grăsimea aflată în cavităţile pericraniene ale caşalotului, *Physeter macrocephalus*, din familia *Physeteridae*, mamifer originar din oceanele Atlantic, Pacific şi Indian.

Denumirea de alb de balenă este improprie deoarece nu se extrage din grăsimea de balenă, iar cea de Spermaceti nu înseamnă că produsul se obţine din lichidul seminal al caşalotului.

Obţinerea produsului. Cetaceul se obţine astfel: se perforează craniul caşalotului, în dreptul nărilor şi se scurge uleiul conţinut în craniul caşalotului, în dreptul nărilor şi se scurge uleiul conţinut în cavităţile pericraniene. Acesta se lasă în repaos, în recipiente, timp în care se depune un strat alb, solid. Se separă, iar uleiul rămas se răceşte obţinîndu-se astfel o masă semisolidă. Aceasta se presează hidraulic şi se saponifică cu hidroxid de potasiu pentru a îndepărta şi ultimile urme de ulei gras. Masa solidă obţinută se topeşte în apă fierbinte, se spală şi se toarnă în forme.

Caractere. Produsul se prezintă sub forma unor fragmente uşoare, alb sidefii, cu o structură lamelară, cristalină. Sînt transparente, în foi subţiri detaşate, au un aspect onctuos, nu lasă pată grasă pe hîrtie iar mirosul şi gustul este foarte slab, caracteristic.

Punctul de topire este de 45°—50°C, este solubil în eter, cloroform, uleiuri grase şi volatile, alcool fierbinte.

Cetaceul expus la aer se îngălbeneşte şi începe să rîncezească.

Compoziţia chimică. Conţine în cantitate mare alcool cetilic şi esterul alcoolului cetilic cu acidul palmitic, cunoscut sub numele de cetină (palmitat de cetil). Alături de cetină se mai găseşte laurinatul, miristatul şi strearatul de cetil.

Cetaceul nu poate fi saponificat cu hidroxid de potasiu în mediu apos ci numai în mediu alcoolic. Poate fi distilat prin încălzire menajată.

Controlul purităţii. După Farmacopeea Română Ed. IX-a produsul nu trebuie să conţină parafină, acid stearic şi ceară, cu care poate fi substituit.

Întrebuinţări. Cetaceul are largi utilizări, ca bază asociată, în unguente şi în cosmetică.

Observaţie. Caşalotul *Physeter catodon* elimină din intestinele sale, în apa mării, concreţiuni voluminoase, spongioase, mai uşoare decît apa, de culoare cenuşie, denumită „Ambre gris", sau ambră. Conţin 80% colesterol, 5-β-colestan-3-α-ol, ulei gras, ambreină, acid benzoic, o fracţiune cetonică, parafină.

Pe lîngă mirosul său propriu, deosebit de parfumat şi plăcut, este mult apreciată ca fixator al parfumurilor fine.

ERATĂ

Pag.	*Rând, alineat, fig., formulă*	*În loc de*	*Se va citi*
1	2	3	4
47	6 de jos	pe frunze și semințe	pe fructe și semințe
62	formula	HC–OH | C–H_2O–P	HC–OH | CH_2O–P
65	13 de sus	conform reacției	conform reacției din fig.14
65	16 de jos	în schema 7	în figura 14
71	3 de sus	nucleu ozuroni	nucleu ozuronic v. pag. 72 sus
75	fig. 28 și 29	numerotarea carbonilor	numerotarea carbonilor se citește invers mersului acelor de ceasornic
87	decalarea figurilor	fig. 41; fig. 42; fig. 43; fig. 44	fig. 41, 42; fig. 43; fig. 44; fig. 45
88	Fig. 43 formula acidului corismic	CO_2 ‖ O–C–COOH	CH_2 ‖ O–C–COOH
93	Fig. 49	ac. fenil-piruvic se dehidrogenează	se hidrogenează la acid fenil-lactic
96	5 de jos	schema nr. 59	fig. 53
98	Fig. 54 prima	DAP(dimetil-alil-pirofosfat)	umbeliferonă
99	formula de sub fig. 57	4 fenilcumarine; 3 fenilcumarine	3 fenilcumarine; 4 fenilcumarine
108	rândul 6 după fig. 66	carboni 2,3 și 4′	carboni 2,3 și 4
111	și rândurile 9, 10,	calcon-flavonon, flavono-	calcon-flavonon, flavononoli,
112	11 și 13 de jos	noli, flavonone, flavono-	flavanone, flavanolilor
112	Fig. 73	D_{20}	D_2O
116	9 de sus	Lucrând cu plante de	Lucrând cu plantule de ...
121	Fig. 87	———CO + HSCoA + + H_2O...	———CO_2 + HSCoA + + H_2O...
121	și Fig. 87 și 88	sînt inversate	Fig. 87. Biosinteza acid acetil-acetic-CoA Fig. 88. Formarea malonil-CoA din acid oxalic
123	Rândul 5 de sus	maolin-CoA	malonil-CoA
127	Fig. 95 formula 3-a	oxigen sub formulă	punte oxidică
127	Fig. 96 la prima formulă	NH	NH_2
129	Fig. 97 în formulă la punctul (4)	acetil-CoA	acil-CoA
133	Fig. 104 ultima formulă	HC |	H_3C |

(continuare)

1	2	3	4
136	Fig. 109 la formula plumbaginei	/CH	/CH_3
136	Fig. 109 ultima formulă	1,4 dihidroxinaftalina	1,4-naftochinona
141	Fig. 117 la cabocationul intermediar	$\xrightarrow[H]{}$ C	$\longrightarrow$ C ⊕
161	Fig. 146 legenda	de lanosterol	la lanosterol
164	2 de sus	specifică constată	specifică constantă
168	19 de sus	tioetre	tioeter
183	18 de jos	oipurin-	ai purin-
242	rd. 9 de jos	(uleiuri, ...	(uleiuri volatile, ...
243	rd. 19 de sus	HP_2O_5	P_2O_5
259	rd. 9 după tabel	aromatografie	cromtografie
291	rândul 5 după tabel	astfel de miros	miros de acid acetic
294	rândul 8 de sus	x-carageninǎ	α-caragenină
315	rândul 1 după titlu	Sint frunzele	Sint florile
320	rândul 6 de jos	emulsia	emulsina
325	rândul 21 de sus	absolut generală,	... generală de dozare,
327	rândurile 15 și 16 de sus	3000/cm^3 ... 2500/cm^3	3000/cm^2 ... 2500/cm^2
331	Fig. 233	cid corismic	acid corismic
348	formula	OH din poziția meta	OCH_3
349	rândul 11 de sus	trasterol	taraxerol
396	La formula de mai jos	resverarol	resveratrol
398	rândul 17 de sus	PODOPHYLLIUM	PODOPHYLLINUM
413	tabel 36, după aliniat 2	dubla legătură între C2—C3	se șterge
414	1 de jos	tabelul 1	tabelul 38
426	formula	benzoil-cinamoil	cinamoil-benzoil
437	2 de jos	rpecifice	specifice
449	3 de sus	3—9	5—9%
457	11 de sus	5c—73%	50—73%
457	1 de jos	în folosirea randamentului	în folosirea oxigenului
463	23 de jos	înîlnită	intîlnită
464	8 de sus	izoaurenol	izoarenol
467	4 de sus	flavonozizide	flavonozide
469	5 de jos	asmbunigrozida	sambunigrozida
469	23 de sus	ferulii	ferulic
471	Fig. 296	la izosilicristină—CHOH și —OCH	—CH_2OH și —OCH_3
473	15 de sus	heptpeptid	heptapeptid
474	formula	dubla legătură liberă	la dubla legătură oxigen
475	6 de sus	metoxilate	metoxilare
475	fig. 299	ciclul cu oxigen fără sarcină	cu sarcină pozitivă (+)
477	fig. 300	cianidol, ciclul 2 fără sarcină	cu sarcină pozitivă (+)

(continuare)

1	2	3	4
477	ultima formulă	acid hibiscic	polimer proantocianic
478	formula	structura protocianinei (litere groase)	se elimină (se repetă)
478	6 de jos	acid clorhidric concentrat	acid clorhidric
486	formula	polimeri proantocianic	acid hibiscic
541	ultima formulă raponticozida	O-gl	se mută la carbonul de sus
560	rândul 2 de jos	octonă	lactonă
561	Fig. 332 formula a 2-a	H de la C_{10} |	CH_3 |
580	rândul 5 de sus	1984, 51	1984, 195
590	rândul 7 de jos	Copressi Digitalis	Compressi Digitalis
602	legenda Fig. 343 și rândul 4 de sus p. 604	periplogenol	periplocigenol
604	tabelul 70	periplocigenol C_{10}=CH |	CH_3 |
611	Fig. 346 legenda	strofadogenol	strofantogenol
627	rândul 7 de sus	autacoizi	antracoizi
631	Fig. 354 formula spirostanului	un H de la C_{25}	CH_3
650	rândul 7 de jos	1984, 51	1984, 225
652	Fig. 366	genol d TR_2=H genol j R_1=CH_2OH_3	R_2=H R_1=CH_2OH
654	rândul 20 de jos	reproducătorilor	reproducerii
675	Fig. 377 legenda	barintogenol C	baringtogenol C
683	rândul 6 de sus	mnoza	manoza

Redactor de carte: Prof. dr. V. STÂNESCU
Tehnoredactor: MIHAI ȘTEFĂNACHE

Bun de tipar: 02-12-1993.
Formatul: 16/70×100.
Hîrtia: scris IA 70×100/60.
Coli tipar: 46.

Tiparul executat: Imprimeria „ARDEALUL" Cluj
B-dul 22 Decembrie nr. 146
Comanda 283

